

A. Palomeque  
X. Pastor  
D. Muro

## Síndrome hemolítico urémico

Departamento de Pediatría  
Hospital Clínico  
Facultad de Medicina  
Barcelona

### INTRODUCCIÓN

Esta entidad (SHU) fue descrita por Gasser<sup>(1)</sup> en 1955; desde entonces se ha progresado en su epidemiología y patología, algo en su etiología y siguen existiendo dudas sobre su patogenia. El progreso en su resolución es más debido a tratamientos sintomáticos y de sostén que al conocimiento de la enfermedad.

De todos modos cada vez es más diagnosticada, siendo la primera causa de insuficiencia renal aguda primitiva en la infancia (prescindiendo de aquellos casos secundarios a fallo hemodinámico o prerrenal), sobre todo en niños de uno a tres años; aunque puede darse en cualquier edad, incluso adultos. Su incidencia es variable según países y épocas del año (predominio en los meses cálidos), en nuestro medio es desconocida. En países con sistemas sanitarios bien estructurados, se obtienen cifras (Canadá)<sup>(2)</sup> de 1,44 por 100.000 habitantes de menos de 15 años, en cifra que se dobla (3,11 por 100.000) si es en menores de cinco años.

El sustrato patogénico (Tabla 1) es la lesión del endotelio vascular como resultado de la activación intravascular plaquetaria y una microangiopatía trombótica<sup>(3)</sup>. La tríada diagnóstica consiste en: anemia

hemolítica microangiopática, con trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Todos estos parámetros hay que sospecharlos y buscarlos, en los dos primeros solicitando esa búsqueda específica y la presencia de esquistocitos y en cuanto al fallo renal, valorando la diuresis y la bioquímica de la orina. De esta manera podrán encontrarse muchos casos *minor* que pueden pasar inadvertidos.

No hay diferencias de presentación en cuanto a sexos; predomina en la raza blanca, y existen zonas endémicas (Argentina, Sudáfrica, California, Holanda)<sup>(4-6)</sup> y casos esporádicos<sup>(7,8)</sup>, que son más frecuentes los meses cálidos. En los grupos que parece existir una incidencia familiar, hay descritas tres variantes (en áreas endémicas o no, y con herencia autosómica recesiva o dominante); también se ha podido demostrar en algunas familias una disminución congénita de la actividad de prostaciclina o un déficit de antitrombina III<sup>(9)</sup>.

### ETIOLOGÍA

Dentro de la etiología se han descrito numerosos agentes como causantes de la enfermedad: virus

**Tabla 1 Síndrome hemolítico urémico**

**Concepto:** lesión del endotelio vascular como resultado de la activación intravascular plaquetaria y una microangiopatía trombótica

**Triada diagnóstica:** anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda

(Coxsackie, Epstein Barr, sarampión, varicela, influenza, Echo, adenovirus), bacterias (*E. Coli* serotipo 157. H7 y H<sup>-</sup>(10), salmonella, shigella, neumococo, *campylobacter jejuni*, yersinia enterocolitica), citotóxicos (mitomicina, ciclosporina, ciclofosfamida, irradiación, metronidazol) y tras trasplante de médula ósea. Aunque la multiplicidad de éstos hace pensar que ha de existir aparte del agente agresor, un componente individual de anómala reactividad al mismo.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Hasta hace unos años se pensaba que el riñón era el único órgano afecto, pero las lesiones de vasculitis con microtrombos, características de la entidad, se ha visto que también pueden afectar a otros órganos como cerebro, miocardio, hígado, intestino, pulmón..., traduciéndose en zonas de infarto o hemorragia, y dando una clínica y secuelas que pueden incluso enmascarar o superar las del propio riñón. Éste de todos modos es el órgano diana, y sobre él se pueden distinguir las tres formas básicas anatomopatológicas (Tabla 2), descritas por Habib<sup>(11,12)</sup>:

1. *Necrosis cortical*: mal pronóstico.

2. *Microangiopatía glomerular*: fundamentalmente daño glomerular cuya luz está disminuida por la presencia de microtrombos, con depósitos de fibrina, complemento e IgM; también suele haber una necrosis parcial tubulointersticial (HTA) leve y controlable, más frecuente en lactantes.

3. *Microangiopatía arteriolar*: los glomérulos están menos dañados, la afectación es sobre todo de las arterias, con engrosamiento de sus paredes, y presencia de microtrombos que las ocluyen. La IRA es muy severa y la HTA difícil de controlar; es más frecuente en niños mayores y adultos.

**Tabla 2 Correlación anatómo-clínica**

Tipo de lesión	Clínica	Pronóstico probable
Necrosis cortical	Florida, oligoanuria, todas las edades	Muy malo
Glomerular	Anemia hemolítica, IRA y HTA leve, lactantes	Bueno
Arteriolar	IRA y HTA grave, niño y adulto	Menos bueno

### PATOGENIA

Hay acuerdo en que la lesión fundamental se produce a nivel de membranas: endotelio renal (¿la inicial?), del hematíe y de las plaquetas de la noxa desencadenante podría ser una endotoxina (verotoxina o shiga-like del *E. Coli* 157.H7), enzimas bacterianos (neuraminidasa del neumococo) o inmunocomplejos (por los depósitos del IgM, C<sub>3</sub> e IgG en las biopsias, y por la reproducción experimental de las lesiones mediante inmunocomplejos solubles), que podrían originar una CID<sup>(13)</sup>; aunque se ha visto que sólo algunos casos cursan con ésta. También otras vías patogénicas se describen asociadas a inhibición de la síntesis de prostaciclina por agentes peroxidantes lipídicos plasmáticos circulantes o a déficits congénitos del C<sub>3</sub>.

Estudiando la agregación plaquetaria en los casos típicos (epidémicos) y atípicos (esporádicos)<sup>(14)</sup>, se ha visto que está aumentada en ambos grupos, junto con un incremento de la serotonina; y esta situación persiste durante varias semanas después; también que la producción endotelial de PGI<sub>2</sub> está más disminuida en las formas atípicas (y no asociada a inmunocomplejos). Así mismo, la biosíntesis de tromboxano está elevada de manera significativa en la fase aguda del SHU, y también la formación del PGI<sub>2</sub> renal, mientras que la PGI<sub>2</sub> sistémica sólo está al 50%. El incremento del tromboxano está en relación con el aumento de la activación plaquetaria, mientras que la PGI<sub>2</sub> lo está con el daño endotelial renal<sup>(15)</sup>

Así podrían clasificarse en cuatro grupos etiopatogénicos<sup>(3)</sup> (Tabla 3):

a) *Forma clásica*: en niños pequeños, en brotes

**Tabla 3 SHU clasificación clínica**

- 1.- Forma clásica o prototípica (verotoxina *E. Coli* 157.H7).
- 2.- Forma postinfecciosa (shigella, neumococo, salmonella, virus...).
- 3.- Formas hereditarias.
- 4.- Formas con base inmunológica ( $C_3$ ).
- 5.- Formas secundarias a factores precipitantes (lupus, esclerodermia, hipertensión esencial, drogas inmunosupresoras, irradiación, contraceptivos orales...).

epidémicos o forma aislada, en los meses cálidos; con buen pronóstico, siendo la verotoxina del *E. Coli* uno de los agentes inductores.

b) *Forma postinfecciosa*: tras infección intestinal (salmonella, shigella, estreptococo, enterovirus); pudiendo ser la neuraminidasa la enzima desencadenante del cuadro, en ocasiones con CID. También en niños pequeños.

c) *Formas hereditarias*.

d) *Formas con base inmunológica ( $C_3$ )*.

e) *Formas asociadas* a enfermedades (lupus, HTA) o fármacos precipitantes (inmunosupresores).

## CLÍNICA

Suele existir un período prodrómico, generalmente en forma de gastroenteritis con diarreas (a veces sanguinolentas), vómitos, fiebre y dolor abdominal; a veces ésta junto con las pérdidas hemáticas digestivas pueden hacer pensar en otros diagnósticos. Alguna vez el pródromo puede ser de tipo respiratorio. Tras esta fase existe un intervalo libre entre 5 y 15 días, o ya se inicia sin demora la sintomatología típica (Tabla 4): palidez, postración, petequias, hematemesis o melenas, oligoanuria, edemas y aumento de peso, fiebre, hematuria e hipertensión arterial. Hasta en un tercio pueden observarse trastornos neurológicos<sup>(16-18)</sup> como: obnubilación, coma y convulsiones también en algunos casos manifestaciones secundarias a afectación de otros órganos, sobre todo digestivos<sup>(19-21)</sup> (colon con estenosis o perforación postisquémicas,

**Tabla 4 Clínica del SHU**

<i>Pródromos</i>	Diarrea, infección respiratoria
<i>Intervalo libre</i>	5 a 14 días
<i>Período agudo</i>	Palidez, decaimiento, vómitos, ictericia, petequias, hematemesis, melenas, oligoanuria, edemas, orinas oscuras, síntomas neurológicos, manifestaciones digestivas.
<i>Curación</i>	
<i>Cronicidad</i>	Hipertensión arterial Insuficiencia renal crónica o terminal, proteinuria Daño neurológico

invaginación, prolapso rectal; y elevaciones de las enzimas pancreáticas o hepáticas). Esta fase aguda puede durar desde pocos días hasta un mes, y el nivel de diuresis será el signo guía; así la función renal final, volviendo a la normalidad, quedando una insuficiencia moderada o IRC terminal, es lo que va a dar la calificación pronóstica del SHU, junto con la persistencia o no de HTA y sus posibilidades de control.

Obviamente la duración de la anuria está en relación con el daño renal y la recuperación posterior, y parece que cuando es superior a las tres semanas implica peor pronóstico. La biopsia renal no es imprescindible para el diagnóstico, pero parece útil para el pronóstico, sobre todo en aquellos casos en que el funcionalismo renal final no sea el correcto.

En cuanto a los *exámenes complementarios* (Tabla 5), destaca una anemia hemolítica microangiopática, observándose en la extensión periférica esquistocitos, anisocitos y burr cells, con reticulocitosis y Coombs directo e indirecto negativos y bilirrubina a veces alterada. Los brotes hemolíticos pueden repetirse. También existe trombopenia con acortamiento de la vida media plaquetaria. Puede detectarse aumento de PDF, disminución de la actividad de la antitrombina III y de la prostaciclina.

A nivel renal, destaca junto con la oligoanuria, aumentos de BUN y creatinina en sangre, e incluso hiperpotasemia. La orina suele ser hematúrica, con proteinuria y cilindros hialinos y granulados, y el filtrado glomerular está descendido.

**Tabla 5 Laboratorio en el SHU**

<i>Anemia</i>	Esquistocitosis, burr cells, anisocitosis, poiquilocitosis, reticulocitosis, Coombs (d-i) negativos, haptoglobina disminuida
<i>Coagulopatía</i>	Trombocitopenia PDF aumentados Prostaciclina y antitrombina III disminuidas
<i>Fallo renal</i>	Sedimento alterado: hematuria, hemoglobinuria, proteinuria, cilindros. Aumento de creatinina y urea Oligoanuria, filtrado glomerular disminuido.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Inicialmente habrá que hacerlo con otros cuadros gastroenteríticos con heces hemorrágicas, abdomen agudo y otros síndromes nefríticos. Una vez ya instaurada la enfermedad presenta semejanzas con la púrpura trombótica trombocitopénica (algunas etiologías comunes como citotóxicos, y la tríada anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal), aunque ésta es más frecuente en el adulto y presenta anticuerpos antiplaquetarios. Otros cuadros (Tabla 6) que pueden ofrecer alguna duda inicialmente son otras anemias hemolíticas (incluso por el *E. Coli* 157H7, sin llegar a SHU), la CID, otras formas de IRA y otras púrpuras (trombocitopénicas, Schoenlein-Henoch).

## PRONÓSTICO

Una gradación pronóstica simple y bastante aproximada es la de Gianantonio<sup>(22)</sup>, basada en la duración de la oliguria/anuria: estadio I, con oliguria inferior a siete días; estadio II, oliguria de siete a 14 días o anuria inferior a siete días, y estadio III con oliguria mayor de 14 días o anuria de más de siete. Es en este último grupo donde las distintas series agrupan a los pacientes que resultan con secuelas. Son también factores de peor pronóstico<sup>(2)</sup> (Tabla 7): edad baja, convulsiones, leucocitosis en el recuento al ingreso, enfermedad prodrómica corta y leve, y diarrea sanguinolenta inicial con prolapso rectal<sup>(21)</sup>. Recientemente, Havens<sup>(23)</sup> de-

**Tabla 6 Diagnóstico diferencial del SHU**

<i>Anemias hemolíticas:</i>			
Inmunes:	isoinmunes		
	autoinmunes:	idiopática	secundaria
no inmune:	idiopática		
	secundaria		
<i>Coagulación intravascular diseminada</i>			
Fallo renal agudo:			
	prerenal		
renal:	glomerulonefritis aguda		
	nefritis intersticiales		
	mioglobinuria		
<i>Púrpuras</i>			
	Schoenlein Henoch		
	Trombocitopénicas		
	P. trombótica trombocitopénica		

sarrolla un nuevo marcador bioquímico pronóstico a los ya descritos (con un 75% de sensibilidad, 98% de especificidad y 90% de valor predictivo positivo), es la cifra mínima de calcio en las primeras 48 horas del ingreso, si está en inferior a 2 mmol/l, el pronóstico de recuperación renal será malo.

Inicialmente sólo se dializaban los pacientes que entraban en franco fallo renal, posteriormente se ha sido más agresivo iniciando los métodos de depuración extrarrenal de manera más precoz, y éste parece ser ha sido el método determinante para mejorar los resultados. Como método de seguimiento en la fase oligoanúrica, el doppler diastólico renal puede adelantarse en 24-48 horas a la recuperación de la diuresis<sup>(24)</sup>.

El pronóstico a corto plazo va ligado a la insuficiencia renal y afectación neurológica<sup>(25)</sup>. A largo plazo dependerá del número de recidivas, de la hipertensión arterial, el grado de insuficiencia renal (el método más fino para valorar el estado renal, sobre todo en aquellos casos aparentemente normofuncionantes, sería el aclaramiento por DTPA Tc99<sup>(26)</sup>, ya que se detecta filtrados glomerulares alterados, no captados por los métodos tradicionales) y de las secuelas neurológicas (que en ocasiones pueden ser muy graves).

La mortalidad está alrededor del 5% en la fase aguda

Tabla 7 SHU. Factores de gravedad

*Iniciales:*

Edad baja  
Leucocitosis  
Diarrea sanguinolenta, prolapso rectal  
Corta duración de los pródromos  
Ca <2 mmol/l  
Convulsiones  
HTA severa

*Posteriores:*

Oliguria > 15 días o anuria > 7 días  
Patrón anatómico: microangiopatía arteriolar o necrosis cortical.  
Afectación neurológica.

(nula en los casos leves, hasta 25% en los graves). El 70% evolucionan bien y quedan asintomáticos, 11% mantienen una HTA y un grado variable de insuficiencia renal y el 16% quedan con IRC terminal abocados a diálisis y trasplante<sup>(27)</sup>.

## TRATAMIENTO

Al no conocerse bien la etiopatogenia los tratamientos utilizados han sido varios y con dudoso resultado, lo más extendido son las medidas sintomáticas (Tabla 8).

1) Transfusiones de hematies para combatir la anemia (10 ml/Kg, lenta) y de plaquetas si éstas descienden por debajo de 50.000.

2) Diálisis peritoneal (DP) precoz (incluso en las formas oligúricas, por la posible eliminación de sustancias tóxicas o inmunocomplejos circulantes y para preservar el funcionalismo renal).

Tabla 8 Tratamiento

*Formas oligúricas con respuesta:*

furosemida 0,5 mg/Kg/6 h.

*Formas oligoanúricas:*

depuración extrarrenal hasta lograr diuresis correcta.

*Hipertensión arterial:*

nifedipina 0,25-0,5 mg/Kg/dosis

*Tratamiento sintomático:* convulsiones, anemia, trombopenia...

3) Diuréticos (en las formas con diuresis conservada e inicialmente en las oligúricas, que si responden bien a éstos, podrían ahorrarse la DP).

4) Restricción hídrica (intentando balances negativos).

5) Control de la HTA (captopril o nifedipina)

6) Control de la afectación neurológica (microinfartos, vasculitis cerebral, edema, convulsiones), con el tratamiento más idóneo para cada circunstancia.

7) Otros: antiagregantes (AAS, dipiridamol)<sup>(28)</sup>, anticoagulantes (heparina), fibrinolíticos (urokinasa); plasmaféresis (con resultados discordantes<sup>(29,30)</sup>); prostaciclina, antitrombina III, vitamina E y gamma globulina<sup>(31)</sup>.

En este último grupo es donde se cifran los ensayos ya periclitados o en curso, aunque sin resultados positivos que ofrezcan una mejoría pronóstica a las medidas estándar antes comentadas.

El trasplante renal en el paciente con IRC terminal postSHU tampoco ofrece buenos resultados, ya que en el 40% de los casos recidiva en el órgano trasplantado, y la necesidad de retrasplante llega al 25%<sup>(32)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Gasser C, Gautier E, Stek A y cols. Hämolitisch syndrome: Bilateral nierenrindennkrosen bei akuten erworbenen hämolitischen anämien. *Schweiz Med Wschr* 1955;85:905-909.
- 2 Rowe PC, Orrbine E, Wells GA, McLaine PN. Epidemiology of hemolytic uremic syndrome in Canadian children from 1986 to 1988. The Canadian Pediatric Kidney Disease Reference Centre. *J Pediatr* 1991;119:218-224.
- 3 Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome. Then and now. *N Engl J Med* 1985;312:116-118.
- 4 Tarr PI, Hickman RO. Epidemiología del síndrome hemolítico-urémico. Un estudio basado en la población del King County, Washington, 1971-1980. *Pediatrics (ed esp)* 1987;24:27-30.
- 5 Tune BM, Leavitt TJ, Gribble TJ. The hemolytic-uremic syndrome in California: a review of 28 nonheparinized cases with long-term follow-up. *J Pediatrics* 1977;82:304-310.
- 6 Martin DL, MacDonald KL, White KE y cols. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med* 1990;323:1161-1167.

8

- 7 Martínez C, Moreno MJ, Alvarado F y cols. Síndrome hemolítico-urémico: presentación de 26 casos. *An C Intensivos* 1987;2:8-10.
- 8 Taylor CM, White RHR, Winterborn MH, Rowe B. Síndrome hemolítico urémico: experiencia clínica de un brote en la región de West Midlands. *Br Med J (ed esp)* 1986;1:84-87.
- 9 Martínez Carrasco C, Moreno García MJ. El síndrome hemolítico-urémico en la infancia. *An C Intensivos* 1987;2:1-7.
- 10 Scotland SM, Rowe B, Smith HR y cols. Vero cytotoxin-producing strains of *Escherichia Coli* from children with haemolytic uraemic syndrome and their detection by specific DNA probes. *J Med Microbiol* 1988;25:237-243.
- 11 Habib R, Levy M, Gagnadoux MF, Broyer M. Le pronostic du SHU chez l'enfant. *Actual Nephrol Hop Necker*, París: Flammarion 1981;245-269.
- 12 Spargo BH, Seymour AE, Ordoñez NG. Hemolytic uremic syndrome. En: Spargo BH. *Renal biopsy pathology with diagnostic and therapeutic implications*. J Wiley & Sons, New York 1980;266-290.
- 13 Badami KG, Srivastava RN, Kumar R, Saraya AK. Coagulación intravascular diseminada en el síndrome hemolítico-urémico post-disentérico. *Acta Paed Scand* (ed. esp) 1987;4:1005-1008.
- 14 Walters MD, Levin M, Smith C y cols. Intravascular platelet activation in the hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1988;33:107-115.
- 15 Tonshoff B, Momper R, Kuhl PG y cols. Increased thromboxane biosynthesis in childhood hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int* 1990;37:1134-1141.
- 16 DiMario FJ, Brönte-Stewart H, Sherbotie J, Turner ME. Lacunar infarctation of the basal ganglia as a complication of hemolytic-uremic syndrome. *Clin Pediatrics* 1987;26:586-590.
- 17 Hahn JS, Havens PL, Higgins JJ y cols. Neurological complications of hemolytic-uremic syndrome. *J Child Neurol* 1989;4:108-113.
- 18 Kumudchandra JS, Swick HM, Haworth N. Neurological involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol* 1986;19:90-93.
- 19 Argyle JC, Hogg RJ, Pysher TJ y cols. A clinicopathological study of 24 children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1990;4:52-58.
- 20 Grodinsky S, Telmesani A, Robson WL y cols. Gastrointestinal manifestations of hemolytic uremic syndrome: recognition of pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:518-524.
- 21 López EL, Devoto S, Fayad A y cols. Association between severity of gastrointestinal prodrome and long-term prognosis in classic hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992;120:210-215.
- 22 De Jong M, Monnens L. Haemolytic-uremic syndrome: a 10 year follow-up study of 73 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3:379-382.
- 23 Havens PL, O'Rourke PP, Hahn J y cols. Laboratory and clinical variables to predict outcome in hemolytic-uremic syndrome. *Am J Dis Child* 1988;142:961-964.
- 24 Patriquin HB, O'Regan S, Robitaille P, Paltiel H. Hemolytic-uremic syndrome: intrarenal arterial doppler patterns as a useful guide to therapy. *Radiology* 1989;172:625-628.
- 25 Muaka PB, Van Damme R, Boel A y cols. Pronostic a long terme du syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant. Resultats de l'enquete de Club Nephrologique Pédiatrique. *Ann Pédiatrie* 1981;28:629-632.
- 26 O'Regan S, Blais N, Russo P y cols. Hemolytic-uremic syndrome: glomerular filtration rate, 6 to 11 years later measured by <sup>99m</sup>Tc DTPA plasma slope clearance. *Clin Nephrol* 1989;32:217-220.
- 27 Hughes DA, Beattie TJ, Murphy AV. Haemolytic-uremic syndrome: 17 years' experience in a Scottish paediatric renal unit. *Scott Med J* 1991;36:9-12.
- 28 Van Damme R, Proesmans W, Van Damme B y cols. Heparin plus dipyridamole in childhood hemolytic-uremic syndrome: a prospective, randomized study. *J Pediatr* 1988;113:913-918.
- 29 Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A y cols. Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicentric controlled trial. *J Pediatr* 1988;112:284-290.
- 30 Loirat C, Sonsino E, Hinglais N y cols. Treatment of the childhood haemolytic-uremic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 1988;2:279-285.
- 31 Ashkenazi S, Cleary TG, López E, Pickering LK. Anticytotoxin-neutralizing antibodies immune globulin preparations: potential use in hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatrics* 1988;113:1008-1013.
- 32 Hebert D, Kim EM, Sibley RK, Mauer MS. Post-transplantation outcome of patients with hemolytic-uremic syndrome: update. *Pediatr Nephrol* 1991;5:162-167.