



ACTUALIDAD

## Síndrome Hemolítico Urémico

DRS.: EDECIA OCHOA \*, OSVALDO GASC \*.

El síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracteriza por la aparición simultánea de anemia de mecanismo extracorpúscular, nefropatía aguda hematúrica y anúrica, e hipertensión; se acompaña de trombopenia y lesiones neurológicas, especialmente en el lactante menor.

Definido por Gasser y colaboradores (1), desde esa fecha se han reportado numerosos casos en la literatura (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) siendo la casuística más importante la del grupo de Gianantonio, en Buenos Aires (7, 8). Otras series importantes se han comunicado en otros países (9, 10, 11).

Descrito como cuadro fatal en 1955, la aplicación de mejores métodos de cuidado y, esencialmente el uso de procedimientos de diálisis ha hecho que los pacientes superen la fase aguda de la enfermedad, poniéndose en evidencia los problemas de secuelas que derivan de la nefropatía que produce el SHU.

Aun cuando hay numerosos hechos que indican que la etiología está relacionada con enfermedad viral, no se ha podido probar con certeza. Hay bastantes casos publicados en que se ha logrado aislar algún virus en enfermos con SHU, pero el hallazgo no es constante, ni se repite el mismo agente. Así se ha encontrado evidencia de infección por Coxackie (5, 12), Echo (13) y Myxovirus (9), sin establecerse estrecha relación causal. También se han encontrado anticuerpos anti-Coxackie en biopsias renales, estudiados por inmunofluorescencia (5). Asimismo apuntan hacia una etiología viral, la aparición de brotes epidémicos en ciertas regiones del mundo, o endemias como sería el caso de Argentina.

El mecanismo a través del cual el o los agentes podrían llevar a la producción de los síntomas, tampoco está claro. Hay dos hipótesis importantes:

- A) El daño se produce por coagulación intravascular, sin mediar factores inmunológicos.
- B) La patogénesis sería de tipo inmunológico.

A) Son muchos los argumentos a favor de la coagulación intravascular como factor etiopatogénico. En primer lugar, la relación estrecha entre la iniciación de los síntomas y los procesos de coagulación intravascular (CIV): gastroenteritis seguida de anemización y oligoanuria. Se explicaría bien: la trombocitopenia constante al iniciarse el fenómeno; la hemólisis importante que lleva a la anemización con morfología especial de los eritrocitos, a causa de la deformación que sufren al ser atrapados en las mallas de fibrina resultantes; la sobrecarga acortada de plaquetas y glóbulos rojos, y los altos niveles de hemoglobina plasmática.

Todos estos hechos son propios de hemólisis intravascular, por trastornos en pequeños vasos en diferentes parénquimas entre ellos riñón (14), sistema nervioso, intestino y otros (8), que llevan a alteración grave de su función.

Hay también evidencias bioquímicas y anatomopatológicas de CIV. Se ha estudiado la coagulación en el SHU (9, 15) encontrándose, en general, elementos que permiten colocarlo dentro de las coagulopatías por consumo, especialmente si las determinaciones se realizan en la etapa precoz de la enfermedad. La coagulación es seguida de activa fibrinólisis, y en los casos en que se han cuantificado los productos de degradación del fibrinógeno, éstos han estado frecuentemente aumentados en la orina (16). Sin embargo, al revisar la literatura la interpretación de las alteraciones de los factores de la coagulación parece difícil, dependiendo del momento en que se estudió al enfermo. Es importante hacer notar que el uso de heparina modifica ne-

\* Departamento de Pediatría. Hospital Roberto del Río.

tamente las alteraciones de la coagulación que se encuentran en estos pacientes (4, 17, 18,19) siendo más constante la corrección de la trombocitopenia.

Si pensamos que se trata de un proceso de CIV que lleva a la producción de fibrina en los parénquimas donde este fenómeno se lleva a cabo, es lógico esperar alguna alteración anatomopatológica concordante. En los pacientes que murieron por SHU, se encuentra gran cantidad de trombos y depósitos de fibrina que ocupan los capilares glomerulares (20) y de otros parénquimas como intestino, sistema nervioso, miocardio, suprarrenales (8). También en estudios biopsicos realizados en distintas etapas de la enfermedad parece evidente que la lesión predominante es la formación de trombos que ocluyen las luces capilares, y la organización de los depósitos de fibrina; esto se acompaña de cambios a nivel de mesangio, engrosamiento de membranas basales por depósitos subendoteliales, y proliferación epitelial que a veces adopta la forma de crecientes, con fibrosis a posteriori (8, 20, 21). Usando inmunofluorescencia se ha demostrado presencia de fibrina en las lesiones glomerulares y arteriales (21); la microscopía electrónica confirma este hallazgo.

¿Cómo llega a producirse la CIV? No está claro. Se ha postulado que podría ser mediada por una reacción de Schwartzman generalizada.

Experimentalmente puede producirse en conejos un cuadro similar en todo al SHU, con CIV, consumo de factores y fibrinógeno y depósito de trombos de fibrina con necrosis cortical bilateral. Para esto son necesarias dos inyecciones de endotoxina Gram (—) separadas por 24 horas.

Al estudiar el mecanismo íntimo del fenómeno de Schwartzman, un grupo de investigadores (22) han encontrado posibles explicaciones a la lesión vascular. Inyectan conejos con endotoxina de *E. Coli* y observan caída significativa de plaquetas y aumento de células endoteliales anormales en la circulación. En los sitios de descamación se descubre la membrana basal y hay agregación plaquetaria produciéndose coagulación. En animales tratados con endotoxina más heparina se llega sólo a la agregación de las plaquetas sin provocarse coagulación intravascular.

Sin embargo, se ha fallado en encontrar endotoxinas de Gram (—) en el SHU (23). Es posible que exista en el niño algún mecanismo similar al descrito en conejos, en relación a otro agente, por ejemplo, viral.

B) La otra hipótesis etiopatogénica es de tipo inmunológico. Supone que el o los agentes productores llevan a la formación de complejos circulantes antígeno-anticuerpo que producen glomerulonefritis. En la literatura hay menos evidencias que soporten esta teoría. Es excepcional encontrar alteraciones de inmunoglobulinas ya sea por deter-

minaciones serológicas o por inmunofluorescencia en riñón, pero no puede excluirse.

Por último, debe destacarse que tanto la hipótesis de CIV como la de proceso inmunológico no son excluyentes. Así, es cada vez más importante la evidencia experimental y clínica de que sean los procesos reconocidamente inmunológicos que afectan el riñón puede haber una gran participación de fenómenos de CIV, desencadenados de alguna manera por la reacción antígeno-anticuerpo (14, 24). Experimentalmente se puede llegar a producir una lesión histológica similar en conejos usando un modelo de Masugi, netamente inmunológico, o por la inyección de tromboplastina, no inmunológico. La lesión histológica consiste en proliferación endotelial y axial asociada a crecientes epiteliales, depósitos de fibrina o material fibrinoide o hialino que lleva a engrosamiento de la membrana basal, a veces con oclusión completa de asas y necrosis. En los conejos en que se usó suero antirriñón, hubo importantes modificaciones de la histología, ya descrita, al usar anticoagulantes (warfarina). Se observó disminución o desaparición de la proliferación celular y se previno la formación de crecientes y obliteración capilar. Esto hace pensar fuertemente que aunque no se influyó sobre el proceso inmunológico mismo, ya que persistía la fijación de gamaglobulinas en la membrana basal, se modificó el efecto injuriente de la CIV.

El estudio de las enfermedades humanas también ha permitido identificar depósitos de fibrina intraglomerular por microscopía electrónica e inmunofluorescencia en varios tipos de nefropatías, incluyendo el síndrome hemolítico urémico (8, 20, 21). También en el hombre se está estudiando el efecto de los anticoagulantes en la lesión renal (25, 26).

En resumen: podríamos decir que la patogénesis del SHU no se conoce, pero hay fuertes evidencias a favor de asociarla con coagulación intravascular, sea esta directa o indirectamente responsable de los cambios morfológicos de parénquimas. También hay suficientes elementos para pensar que un agente posiblemente viral inicia las lesiones.

En el último año hemos tenido ocasión de atender en la Sección Nefrología del Hospital Roberto del Río, cinco niños con SHU. La historia de uno de ellos ilustra la forma más frecuente de presentación de síntomas y signos:

M. M. A. (Obs: 465862) varón de 1 año 9 meses ingresó al hospital el 11 de Febrero de 1972. Cinco días antes del ingreso comenzó con diarrea sin características especiales, luego presentó fiebre y convulsión generalizada por lo cual es hospitalizado en otro centro. Se comprueba palidez progresiva y anuria de 48 horas, con compromiso del estado de conciencia. Hay hipertension

sión (160/130), desaparece la diarrea. La uremia es de 400 mg. por 100 ml, hay hiperkalemia, hiponatremia y acidosis metabólica severa. La hemoglobina es de 7 g. por 100 ml, con hematocrito de 25. En el frotis sanguíneo hay poiquilocitosis y muchos eritrocitos estaban irregularmente contraídos. Se trasladó a nuestro Servicio. Al ingreso, muy grave, con presión venosa muy elevada. Se efectúa de inmediato diálisis peritoneal, apreciándose evidente mejoría de los signos vasculares y el estado de conciencia. Se logra después de 9 horas de procedimiento, descenso importante de la uremia y del potasio sérico con corrección de la acidosis metabólica. La anuria persiste 8 días más, siendo progresiva la recuperación de la diuresis en los días siguientes. La presión arterial se mantuvo elevada requiriendo tratamiento. No volvió a presentar convulsiones y a la segunda semana el hematocrito era 34%. Dado de alta al mes de evolución persistía uremia discretamente elevada con depuración de creatinina de 66 ml./mi/1,73 m<sup>2</sup>. Tres meses después fue ingresado para nueva evaluación, constatándose presión arterial elevada (140/90 mm. Hg.), persistencia de proteinuria, uremia elevada con mejoría parcial de la velocidad de filtración glomerular. (86 ml./mi/1,73 m<sup>2</sup>). La biopsia renal mostró lesiones compatibles con glomerulonefritis crónica.

De acuerdo a experiencia de otros autores, con más amplia casuística (7, 8, 9, 10) es frecuente que se presente más de una crisis hemolítica en el período agudo de la enfermedad, reflejándose éstas en descensos de las cifras de hemoglobina, bajo 10 g %. El aspecto del frotis sanguíneo es característico, y según experiencias de Gianantonio (8) las alteraciones son muy constantes y pueden persistir durante 70 días como promedio. El test de Coombs es negativo. Se demuestra trombocitopenia constante en los primeros días. Menos frecuentes son las alteraciones del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de trombina, del tiempo parcial de tromboplastina y la concentración de fibrinógeno plasmático.

Aunque se piensa que el compromiso vascular de parénquimas es difuso, aparece como muy evidente el daño renal. Gianantonio encuentra insuficiencia renal aguda en el 92% de los S. H. U. (8) con una fase de anuria de 14 días de duración como promedio. Superada la fase aguda anúrica habitualmente mediante manejo médico que incluye la diálisis peritoneal, la diuresis se inicia en forma progresiva. La persistencia o no de las alteraciones bioquímicas dependerá de la extensión del proceso patológico y de la velocidad de remoción de los trombos formados por procesos naturales de fibrinolisis. Clínicamente no hay evidencias de aumento del deterioro renal, después de normalizadas las alteraciones hematológicas.

Las lesiones histológicas renales varían según el período en que se estudian (8, 20, 21, 10). En la fase aguda, las lesiones en su mayoría son expresión de CIV: trombos y depósitos de fibrina a lo largo de las paredes del capilar glomerular, sin compromiso de las paredes mismas, necrosis fibrinoide de las arterias interlobares, con oclusión trombótica del lumen y áreas de necrosis. Los estudios histológicos realizados después de la segunda semana de enfermedad muestran lesiones que consisten especialmente en espesamiento de mesangio, engrosamiento de paredes capilares y esclerosis glomerular, lo cual se interpreta como alteraciones secundarias a isquemia producida por la trombosis vascular y la organización de los depósitos de fibrina.

La existencia de lesiones cicatriciales que suponemos irreversibles, se traduce clínicamente en grados variables de insuficiencia renal crónica, que preocupan seriamente a aquellos grupos que han tenido la oportunidad de seguir la evolución a largo plazo de los niños afectados (7, 8).

Debido a su etiología desconocida, el tratamiento es fundamentalmente sintomático. La anemia severa (hemoglobina inferior a 6 g%) debe corregirse sin aumentar la volemia excesivamente. La insuficiencia renal aguda crea problemas serios de alimentación y manejo de volúmenes de líquidos, ya que habitualmente se trata de lactantes. La indicación de diálisis peritoneal debe ser hecha lo más precozmente posible, manteniéndose el tiempo que sea necesario.

Pese a que las cifras de mortalidad han descendido notablemente desde 47% a 6% (8) por el mejor manejo de los pacientes en la etapa aguda, persiste el problema del compromiso renal y vascular secundario que convierte a estos enfermos en clientes habituales de los Servicios de Nefrología.

Las cifras tensionales elevadas, la retención nitrogenada y ácida impiden el crecimiento y desarrollo normal del niño.

Cabe esperar que el mejor conocimiento de la etiopatogenia lleve a descubrir los medios de prevenir (10, 11, 17, 18, 19) el daño parenquimatoso y de influir en los procesos fibrinolíticos (6, 27) de modo de que la repermeabilización de las asas capilares glomerulares comprometidas permita una recuperación de la función renal que sea compatible con una vida normal.

## REFERENCIAS

- 1.— Gasser, Von C.; Gautier, E.; Steck A.; Siebermann, RE.; Oeschlin, R.: Hamolytisch-uramische syndrom: Bilaterale nierenrindennekrosen ber akuten erworbenen hamolytischen anamien. Schweiz. med. Wschr 85: 905, 1955.

- 2.—*Shumway, Clare N.; Teeplan Kornel I.: Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia and Renal Disease in Childhood. The Hemolytic-Uremic Syndrome. Ped. Clin. North. Amer. 11: 577, 1964.*
- 3.—*Vildósola S. M.; Bravo R. I.; Emparanza SE. Síndrome hemolítico urémico en la infancia. Pediatría 5: 292, 1962.*
- 4.—*Sharpstone P.; Evans R. G.; O'Shea M.; Alexander L.; Lee H. A.: Haemolytic-uraemic syndrome: survival after prolonged oliguria. Arch. Dis. Childh 43: 711, 1968.*
- 5.—*Ray C. G.; Portman J. N.; Stamm S. T.; Hickman R. O.: Hemolytic-Uremic Syndrome and Myocarditis. Association with Coxsackievirus B. Infection. Am. J. Dis. Child. 122: 418, 1971.*
- 6.—*Bergstein J. M.; Edson J. R.; Michael A. F, Jr.: Fibrinolytic Treatment of the Haemolytic-uraemic syndrome. The Lancet I: 448, 1972.*
- 7.—*Gianantonio C. A.; Vitacco M.; Mendilaharsu F.; Gallo G.: The hemolytic uremic syndrome: Renal status of 76 patients et long term followup. J. Pediat. 72: 756, 1968.*
- 8.—*Rossi Ettore. Nefrología Pediátrica. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1973.*
- 9.—*Mathieu, H.; Lecterc F.; Habib, R.; Royer, P.: Etude clinique et biologique de 38 observations de syndrome hemolytique et uremique. Arch. Franc. Pediat. 26: 369, 1969.*
- 10.—*Lieberman, Ellin: Hemolytic-uremic Syndrome. J. of Pediat. 80: 1, 1972.*
- 11.—*Kaplan BS.; Katz, J.; Krawitz; Lurie A.: An analysis of the results of therapy in 67 cases of the hemolytic uremic syndrome. J. of Pediat. 78: 420, 1971.*
- 12.—*Glasgow L. A.; Balduzzi, P.: Isolation of Coxackie virus group A, type 4, from a patient with hemolytic-uremic syndrome. New Engl. J. Med. 273: 754, 1965.*
- 13.—*Piel, C.: Hemolytic-uremic syndrome. Pediat. clin. N. Amer. 13: 295, 1966.*
- 14.—*Penington D. C.; Kincaid-Smith P.: Anaemia in Renal Failure. Br. Med. Bull. 27: 136, 1971.*
- 15.—*Katz J.; Lurie A.; Kaplan BS.; Krawitz S.; Metz J.: Coagulation findings in the hemolytic uremic syndrome of infancy. Similarity to hyperacute renal allograft rejection. J. of Pediat. 78: 426, 1971.*
- 16.—*Stiehm R.; Trystad C.: Split products of fibrin in human renal disease. Am. J. of Med. 46: 774, 1969.*
- 17.—*Gilchrist G. S.; Lieberman E.; Ekert H.; Fine R. N.; Grushkin C.: Heparin therapy in the haemolytic-uraemic syndrome. The Lancet I: 1123, 1969.*
- 18.—*Kunzer W.; Aalam F.: Treatment of the Acute Haemolytic-Uraemic Syndrome with Heparin. The Lancet I: 1106, 1964.*
- 19.—*Moncrieff MW.; Glasgow EF.: Haemolytic-Uraemic Syndrome treated with Heparin. Br. M. Journal 3: 188, 1970.*
- 20.—*Habib R.; Courtecuisse V.; Leclerc F.; Mathieu F.; Royer, P.: Etude anatomopathologique de 35 observations de syndrome hemolytique et uremique de 18 enfant. Arch. Fran. Pediatr. 26: 391, 1969.*
- 21.—*Habib R.; Leclerc F.; Mathieu H.; Royer, P.: Comparaison clinique et anatomopathologique entre les formes mortelles et curables du syndrome hemolytique et uremique. Arch. Franc. Pediatr. 26: 417, 1969.*
- 22.—*Gaynor E.; Bouvier C.; Spaet T. H.: Vascular lesions: possible pathogenetic basis of the generalized Schwartzman reaction. Science, 170: 986, 1970.*
- 23.—*Kaplan, B. S.; Koornhoff, H. J.: Haemolytic-uraemic syndrome: Failure to demonstrate circulating endotoxin. The Lancet II: 1424, 1969.*
- 24.—*Vassalli P.; Mc Cluskey R. T.: The Coagulation Process and Glomerular Disease. Am. J. Med. 39: 179, 1965.*
- 25.—*Kincaid-Smith, P.; Laver M. C.; Fairley, K. F.; Mathews D. C.: Dipyridamole and anticoagulants in renal disease due to glomerular and vascular lesions. A new approach to therapy. Med. J. Aust. 1: 145, 1970.*
- 26.—*Bello, E. Reuss, L.; Lazcano, F.; Kahler, R.; Murray, G.; Von Stowasser, V.; Plaza de los Reyes. M.: Tratamiento de glomerulopatías proliferativas y mesangioproliferativas con heparina-dipiridamol. Revista Médica de Chile 101: 279, 1973.*