



CASOS CLÍNICOS

Síndrome hemolítico urémico asociado a neumonía neumocócica

J. D. Herrero-Morín, N. Fernández, F. Santos, C. Rey y S. Málaga

Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias.

RESUMEN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, habitualmente, aunque no siempre, en el contexto de procesos digestivos.

Se presenta el caso de un varón de 2 años y 6 meses de edad con neumonía neumocócica que, el tercer día de ingreso hospitalario, inició fracaso renal oligoanúrico, anemización y trombopenia. El paciente precisó tratamiento sustitutivo mediante hemodiafiltración/hemofiltración durante 10 días y recibió transfusiones de hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado, con buena respuesta. La función renal al alta fue normal.

Aunque los SHU debidos a infección por neumococo presentan mayor morbimortalidad que los asociados a diarrea (típicos) y que otros de los considerados atípicos, suelen evolucionar hacia la recuperación de la función renal. En estos casos, a diferencia del resto, deben evitarse las transfusiones de derivados sanguíneos que contengan IgM, ya que pueden aumentar la reacción antígeno-anticuerpo y el daño celular.

La baja frecuencia de SHU atípico y el compromiso sistémico de estos enfermos en el contexto de su enfermedad puede dificultar su reconocimiento. Por ello y dadas las implicaciones terapéuticas que conlleva, es preciso considerar la posibilidad de SHU por neumococo en todo paciente con infección neumocócica demostrada y deterioro agudo de la función renal o presencia de discrasias sanguíneas.

Palabras clave: *Neumococo. Streptococcus pneumoniae. Síndrome hemolítico urémico. Diálisis. Transfusión.*

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME BY STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

SUMMARY

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is an acute disease characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute renal failure, usually, but not always, associated with the prodrome of diarrhea.

A 2-year-6-month old boy with pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae developed the third day after admission oliguric acute renal failure, anemia,

Correspondencia: Serafín Málaga Guerrero
Sección de Nefrología Pediátrica
Departamento de Pediatría
Hospital Universitario Central de Asturias
Celestino Villamil, s/n
33006 Oviedo (Asturias)
E-mail: smalaga@hca.es

and thrombocytopenia. The patient needed veno-venous hemodiafiltration/ hemofiltration during ten days. He received five packed red blood cell, and one platelet transfusions, and was treated with plasma infusions during six days. Renal function was normal at discharge.

HUS caused by Streptococcus pneumoniae has more morbidity and mortality than classic HUS, although they usually recover renal function. In those cases of atypical HUS, different from others, blood transfusions that contains IgM should be avoided, because they can increase antigen-antibody reaction and cellular damage.

The low incidence of HUS by Streptococcus pneumoniae and the systemic infectious component difficult the early diagnosis. Taking into account the different transfusion approach in these cases, it is necessary to be aware for diagnosing HUS by Streptococcus pneumoniae in all patients with systemic infection and sudden renal function deterioration.

Key words: Streptococcus pneumoniae. Hemolytic uremic syndrome. Dialysis. Transfusion.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) asocia anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda¹. En niños, el SHU se presenta hasta en un 90% de los casos después de un proceso digestivo, generalmente diarrea (formas típicas) y con menos frecuencia sin dicho antecedente². Las formas atípicas (sin pródromos digestivos), como la debida a *Streptococcus pneumoniae*, tienen peor pronóstico³ y su menor frecuencia puede dificultar su reconocimiento inicial⁴.

El tratamiento del SHU incluye control de la anemia, aportes adecuados para el manejo conservador de la insuficiencia renal, tratamiento de la hipertensión arterial y eventualmente tratamiento renal sustitutivo⁵.

La identificación temprana de esta enfermedad puede contribuir a un manejo más preciso del problema, especialmente en algunas formas con requerimientos terapéuticos especiales⁶.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de raza blanca, de 2 años y 6 meses de edad, sin antecedentes patológicos de interés y que no había recibido la vacuna frente a *Streptococcus pneumoniae*, que acudió a nuestro servicio de urgencias pediátrico por un cuadro febril de 48 horas de evolución, asociado a falta de apetito y quejido respiratorio detectado en las últimas 12 horas.

En la exploración física inicial presentaba temperatura de 38,2° C, frecuencia cardíaca de 168 latidos/minuto, taquipnea, presión arterial de 110/54 mmHg y buena perfusión periférica. No presentaba petequias. Destacaba un importante tiraje intercostal, retracción supraesternal y aleteo nasal moderado. En

la auscultación pulmonar se apreciaba hipoventilación y estertores crepitantes en el hemitórax derecho.

El hemograma inicial presentaba 16.600 leucocitos/mcL con desviación a la izquierda (22% cayados, 55% segmentados), hemoglobina 11,4 g/dL, hematocrito 33,7% y plaquetas 325.000/mcL. La bioquímica sanguínea al ingreso mostraba una importante elevación de los reactantes de fase aguda: proteína C reactiva 449 mg/L y procalcitonina 47,39 ng/mL. Los valores de urea y creatinina plasmáticas fueron normales: 25 y 0,65 mg/dl, respectivamente. El estudio de coagulación en el momento del ingreso fue normal. La radiografía de tórax mostró un patrón alveolar compatible con condensación en lóbulo superior derecho.

Con el diagnóstico de neumonía lobar se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, precisando monitorización respiratoria y hemodinámica, oxigenoterapia en gafas nasales y cefotaxima endovenosa. La evolución fue favorable las primeras 48 horas, mejorando la taquipnea y los demás signos de distrés. El paciente mantuvo una diuresis > 1 ml/kg/hora, presiones arteriales en límites altos o ligeramente elevadas para su edad y concentraciones plasmáticas de urea y creatinina normales.

El tercer día de ingreso presentó un importante empeoramiento multisistémico, desarrollando un fracaso renal oligúrico con concentraciones máximas de urea (141 mg/dl) y creatinina (2,51 mg/dl), anemia (hemoglobina 5,7 g/dl, hematocrito 16,8%), trombopenia (13.000/mcL) (figs. 1 y 2), y signos de hemólisis (esquistocitos 1,9% con reticulocitos 1,4% el 3^{er} día de ingreso; LDH 10.419 U/ml el 4^o día de ingreso). El paciente entró en anuria, que se mantuvo hasta el 11^o día de ingreso, precisando tratamiento sustitutivo renal durante 10 días (hemodiafiltración venovenosa continua alternando con hemodiafiltración). Tras la fase de anuria mantuvo

microhematuria y proteinuria a lo largo de su hospitalización. Durante su ingreso recibió cinco transfusiones de hematíes (dos en el tercer día de ingreso, 1 el 5º día y 2 más los días 10 y 11) y una de plaquetas (el tercer día de ingreso). Recibió así mismo tratamiento con plasma fresco congelado durante 6 días a partir del 3º día de ingreso.

Al iniciarse el deterioro clínico el 3º día de hospitalización se añadió vancomicina intravenosa a la antibioterapia inicial. La proteína C reactiva alcanzó el nivel máximo al ingreso y la procalcitonina al tercer día de hospitalización (147,4 ng/ml), con normalización de ambos reactantes de fase aguda a la segunda semana de estancia. El hemocultivo fue positivo para *Streptococcus pneumoniae* sensible a beta-lactámicos.

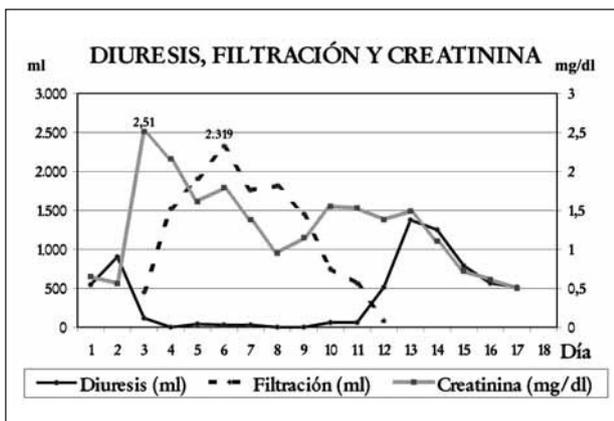


Fig. 1.—Diuresis y volumen filtrado en hemofiltración/hemodiafiltración (ml; escala de la izquierda) y concentraciones de creatinina (mg/dl; escala de la derecha) durante los primeros 18 días de ingreso. Se indican las cifras máximas de filtración y de concentración de creatinina. mg/dl = miligramos por decilitro. ml = mililitros.

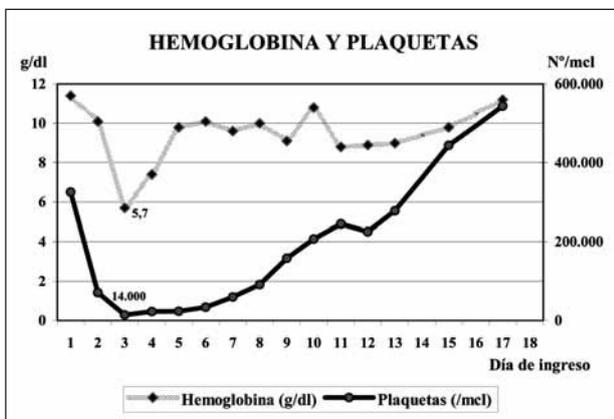


Fig. 2.—Niveles de hemoglobina (g/dl, escala de la izquierda) y plaquetas (N°/mcl, escala de la derecha) durante los primeros 18 días de ingreso. Se indican los valores mínimos de ambos. g/dl = gramos por decilitro. N°/mcl = número de plaquetas por microlitro de sangre.

Tras el empeoramiento multisistémico desarrolló una insuficiencia respiratoria aguda que culminó con una parada respiratoria el 4º día de estancia, que precisó ventilación mecánica durante 12 días. A las 72 horas de hospitalización se detectó un derrame pleural derecho colocándose un drenaje mediante tubo de tórax a partir del día 5º y hasta el 15º (líquido purulento con cultivo negativo). Desde que se hizo evidente el deterioro clínico se trató con dopamina intravenosa en perfusión continua que se mantuvo durante 9 días.

Fue alta tras 22 días de hospitalización, 18 de ellos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

En el control analítico previo al alta la hemoglobina era de 11,2 g/dl y las plaquetas de 544.000/mcL, la urea de 47 mg/dl y la creatinina de 0,63 mg/dl. La función renal, determinada mediante aclaramiento de creatinina, fue de 82 ml/minuto/1,73 m². A los 6 meses del alta hospitalaria mantenía normalidad clínica, habían remitido la proteinuria y la hematuria, y la presión arterial era normal.

DISCUSIÓN

El SHU se caracteriza por la tríada constituida por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, aunque otros órganos pueden verse afectados^{1,6}. Si bien en la mayoría de casos de SHU se consigue la recuperación, hasta un 30-50% puede sufrir secuelas renales y/o extrarrenales (necrosis intestinal, infarto cerebral, afectación pancreática) a largo plazo^{6,7}. Se acepta que constituye la principal causa de insuficiencia renal aguda en niños y jóvenes previamente sanos^{6,7}.

Las formas típicas, más frecuentes, se presentan secundariamente a procesos enteríticos (D + SHU), fundamentalmente tras infecciones por *Escherichia coli* O157: H7^{1,3,6,8}. Aproximadamente el 10% de los SHU aparecen sin pródromos digestivos (D-SHU)^{2,5,6,9}, con un peor pronóstico que las formas típicas^{2,3,5}. El D-SHU se ha descrito asociado a fármacos, agentes infecciosos, en el contexto de enfermedades sistémicas, como complicación de una nefropatía preexistente, en anomalías hereditarias del sistema del complemento, etc.^{4,6,8}.

La asociación de SHU y neumococo fue publicada por primera vez en 1971¹⁰, describiéndose el primer caso pediátrico en España en 1974¹¹. Desde entonces su frecuencia parece haber ido en aumento^{3,9}. Actualmente no se conoce con exactitud la incidencia de SHU por neumococo (SP-SHU), aunque se supone que puede representar el 0,7-23% de todos los SHU^{5,8} y aproximadamente el 40-50% de las formas atípicas^{2,5}. Habitualmente aparece asociado a neumonía o meningitis neumocócicas, sin

que exista consenso en cual de estas dos entidades asocia SP-SHU con mayor frecuencia^{9,12,14}. El *Streptococcus pneumoniae* produce la enzima neuraminidasa, que al unirse al ácido N-acetilneuramínico de las glucoproteínas en la membrana de las células endoteliales, plaquetas y eritrocitos, expone el antígeno (normalmente oculto) de Huebner-Thomsen-Friedenreich (T-antígeno). La unión de este antígeno con anticuerpos anti-T tipo IgM normalmente circulantes, origina una reacción antígeno-anticuerpo (T-activación) que da lugar al cuadro clásico^{3-6,9,13,14}. Los D-SHU debidos a neumococo presentan peor pronóstico que los D + SHU causados por *E. coli* (mortalidad alrededor del 15-60% vs 1-5%, y una mayor frecuencia de enfermedad renal y de necesidad de diálisis)^{5,6,8,14} y también un peor pronóstico a corto plazo que otros SHU atípicos². Aunque para la mayoría de los autores los pacientes suelen recuperar la función renal^{2,5,9}, como sucedió en el caso que nos ocupa, alguna serie ha constatado insuficiencia renal crónica o terminal en un alto porcentaje de los casos reportados (45%)¹⁴.

En los D-SHU asociados a neumococo con T-activación documentada deben evitarse las transfusiones de derivados sanguíneos que contengan IgM, aunque algunos discutan su riesgo¹⁴. Por ello, únicamente se deben transfundir derivados hematológicos lavados y evitar, si es posible, el plasma fresco congelado mientras la infección no esté controlada, ya que éstas inmunoglobulinas pueden aumentar la reacción antígeno-anticuerpo e incrementar el daño celular^{3-6,12,13}. Para ello, en los casos de neumonía neumocócica debería investigarse la presencia de T-activación, lo que no siempre resulta posible por limitaciones técnicas, como sucedió en nuestro caso. No obstante, la evidencia de infección neumocócica asociada a insuficiencia renal y anemia hemolítica es suficiente para establecer el diagnóstico de SP-SHU^{5,14}. En estos casos debe evitarse el uso de productos sanguíneos no lavados o plasma, dado que para algunos autores⁵ es el factor pronóstico negativo más importante del SP-SHU. Este paciente recibió, previamente al reconocimiento del SHU por neumococo, derivados sanguíneos no lavados, es decir, con contenido habitual de IgM, con buena respuesta (que debieran haberse evitado de haber conocido el resultado del hemocultivo con anterioridad), y posteriormente tras remisión de la fase aguda.

El fallo renal puede requerir tratamiento sustitutivo para corregir la sobrecarga de volumen o para realizar una depuración sanguínea extrarrenal^{5,6}. La duración del tratamiento sustitutivo renal se ha apuntado como un importante factor pronóstico⁵. En el caso descrito la duración del tratamiento sustitutivo renal, de 10 días, fue relativamente corta respecto a

otros casos publicados de SP-SHU: 35 y 19 días en pacientes que desarrollarían posteriormente una insuficiencia renal terminal y crónica, respectivamente⁵, con lo que, al menos a este respecto, era esperable un desenlace favorable.

El compromiso sistémico de los enfermos críticos puede hacer que los eventos negativos acaecidos en el devenir de su enfermedad, como las alteraciones renales y hematológicas del paciente presentado, se interpreten como parte de una evolución desfavorable (neumonía de evolución tórpida y sepsis, en nuestro caso), retrasando el diagnóstico preciso de SHU. A esta dificultad se añade el hecho de que el vasto predominio de formas típicas post-enteríticas del síndrome, dificulta la sospecha diagnóstica en casos atípicos sin participación digestiva, mucho menos frecuentes.

El reconocimiento precoz de estas formas de SHU permite un uso más juicioso de los derivados hemáticos, lo que puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moake JL: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347: 589-600, 2002.
2. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H: Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 43: 976-82, 2004.
3. Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW: Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol* 19: 317-21, 2004.
4. Gilbert RD, Argent AC: *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis* 17: 530-2, 1998.
5. Krysan DJ, Flynn JT: Renal transplantation after *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremia syndrome. *Am J Kidney Dis* 37: E15, 2001.
6. Siegler R, Oakes R: Hemolytic uremic syndrome; patogénesis, treatment, and outcome. *Curr Opin Pediatr* 17: 200-4, 2005.
7. De Petris L, Gianviti A, Giordano U, Calzolari A, Tosí AE, Rizzoni G: Blood pressure in the long-term follow-up of children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19: 1241-4, 2004.
8. Proulx F, Sockett P: Prospective surveillance of Canadian Children with the haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 786-90, 2005.
9. Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, Thigarajan R, Warady B: Invasive pneumococcal disease and haemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 110: 371-6, 2002.
10. Fischer K, Poschmann A, Oster H: Hämolyse bei schwerer Pneumonie infolge Neuraminidasewirkung. *Monats-schr Kinderheilkd* 119: 2, 1971.
11. Gómez S, Blanco Quirós A, Blanco García S, Peral I: A propósito del síndrome hemolítico-urémico. *An Esp Pediatr* 7: 348-53, 1974.
12. Erickson LC, Smith WS, Biswas AK, Camarca MA, Waecker Jr NJ: *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome: a case for early diagnosis. *Pediatr Nephrol* 8: 211-3, 1994.
13. Apilánez M, Areses R, Ruiz MA, Ubetagoyena M, Latorre J: Síndrome hemolítico-urémico secundario a neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. *An Esp Pediatr* 57: 378-86, 2002.
14. Nathanson S, Deschênes G: Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 16: 362-5, 2001.