

Correlación clinicohistológica y determinantes pronósticos en el síndrome hemolítico urémico primario del adulto

M. Pérez Fontán *, E. Vázquez Martul **, A. Alvarez **, J. Saavedra *, J. Lamas * y F. Valdés *

* Servicios de Nefrología. ** Anatomía Patológica. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

RESUMEN

Revisamos los antecedentes, presentación clínica, rasgos histológicos, determinantes pronósticos y correlaciones clinicohistológicas en un grupo de 20 pacientes que presentaron síndrome hemolítico urémico en un período de catorce años. Previamente fueron excluidos los pacientes menores de diez años de edad y las formas asociadas a enfermedades sistémicas, trasplante renal e hipertensión arterial acelerada.

El cuadro clínico estuvo dominado por las manifestaciones renales, hematológicas, neurológicas, digestivas, hepáticas, cardiovasculares y hemorrágicas. Fue notable la alta frecuencia de hipertensión arterial maligna, de aparición a menudo tras el ingreso. Los signos de hemólisis y la trombocitopenia tuvieron en algunos casos intensidad y duración limitadas. Histológicamente destacó la ausencia casi total de formas vasculares puras y la infrecuencia de formas glomerulares, en beneficio de las formas mixtas. La afectación neurológica severa fue determinante del pronóstico vital inmediato y la hipertensión arterial fue el marcador más fiable de mala función renal ulterior. Ningún parámetro histológico tuvo valor pronóstico consistente, si bien los extremos de lesión vascular (ausente o muy severa) sí parecen definir el pronóstico para la función renal. Se discuten algunas correlaciones entre rasgos clínicos e histológicos.

Palabras clave: **Síndrome hemolítico urémico primario del adulto. Fracaso renal. Hemólisis. Hipertensión arterial. Manifestaciones neurológicas.**

«CLINICO-PATHOLOGICAL CORRELATIONS AND PROGNOSTIC DETERMINANTS IN PRIMARY HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME OF THE ADULT»

SUMMARY

We review the clinical presentation, histological features, prognostic determinants and clinico-pathological correlations of a group of twenty patients who presented hemolytic-uremic syndrome over a period of 14 years. Patients under 10 years, and forms associated with systemic diseases, renal transplantation and accelerated arterial hypertension were excluded from the study.

The clinical picture was dominated by renal, hematological, neurological gastrointestinal, hepatic, cardiovascular and hemorrhagic manifestations. The high

Recibido: 27-II-89.

En versión definitiva: 12-V-89.

Aceptado: 14-V-89.

Correspondencia: Dr. M. Pérez Fontán.

Servicio de Nefrología.

Hospital Juan Canalejo.

Xubias de Arriba, 84.

15006 La Coruña.

incidence of malignant arterial hypertension, frequently appearing after admission, was noteworthy. Thrombocytopenia and signs of hemolysis were often of limited intensity and duration. Histologically, pure vascular forms were almost completely absent, and pure glomerular forms very scarce, mixed forms being strongly prevalent. Severe neurological involvement was a risk factor for survival, and severe arterial hypertension was the most reliable marker for later poor renal function. No histological parameter had consistent prognostic value, although signs of chronicity and absent or very severe vascular damage did seem to condition the prognosis for renal function. Electron microscopy study was useful to detect early signs of chronicity. Correlations between clinical and histological features are discussed.

Key words: *Primary hemolytic-uremic syndrome of the adult. Renal failure. Hemolysis. Arterial hypertension. Neurological manifestations.*

Introducción

Desde su descripción inicial por Gasser¹, el síndrome hemolítico urémico (SHU) ha sido considerado una entidad eminentemente pediátrica²⁻⁴. Sin embargo, se sabe desde hace años que la asociación de fracaso renal agudo (FRA), trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (AHM) puede presentarse también en adultos de cualquier edad⁵⁻¹⁰, siendo su incidencia muy inferior y sus contextos clínicos mucho más variables que en la forma infantil clásica^{11, 12}.

Si bien se ha avanzado considerablemente en los últimos años en el conocimiento de la patogenia y posibilidades terapéuticas del SHU¹³, algunos aspectos de su presentación clínica y determinantes pronósticos parecen todavía mal definidos, sobre todo porque el SHU es poco frecuente en el adulto, existiendo pocas series amplias y bien documentadas^{7, 9}. Además, algunos de los estudios más relevantes⁷, incluyen conjuntamente formas infantiles y del adulto, cuando la evidencia actual sugiere que la presentación y pronóstico difieren considerablemente. Por último, la gran heterogeneidad de las entidades que pueden conducir a SHU en el adulto^{11, 12} dificulta su estudio; así, junto a situaciones en las que la lesión básica del SHU¹⁴ parece determinante de clínica y evolución (formas idiopáticas o posparto, por ejemplo), se agrupan otras con un contexto clínico tan peculiar que en sí mismo condiciona todo el cuadro, oscureciendo la expresión real del SHU (por ejemplo, formas asociadas a neoplasias o trasplante renal).

Hemos intentado definir la presentación clínica, evolución, rasgos histológicos y determinantes pronósticos en una población de pacientes adultos con SHU, tras excluir formas secundarias a entidades de presentación clínica y pronóstico específicos.

Material y métodos

Revisamos, en forma retrospectiva, todos los casos que entre 1974 y 1987 presentaron un cuadro clínico de FRA, trombocitopenia y AHM, definida ésta según criterios establecidos¹⁵. Se excluyeron del estudio pacientes de menos de diez años de edad, portadores de hipertensión arterial (HTA) previa bien definida, o con una forma secundaria de SHU (vasculitis, colagenosis, neoplasia o trasplante renal). Tampoco fueron incluidos pacientes con información clínica incompleta o en los que no se dispuso de tejido renal para estudio.

El estudio abordó tres aspectos:

a) *Presentación clínica y evolución:* Datos básicos (edad, sexo...), antecedentes personales, prodromo, manifestaciones clínicas, complicaciones y tratamiento. Se clasificó a los pacientes según su pronóstico a corto (exitus en fase aguda) y medio-largo plazo (función renal, HTA, recaídas, mortalidad tardía).

b) *Rasgos histológicos:* Se valoraron de acuerdo a criterios actuales sobre el SHU¹⁴, ya utilizados por nosotros en un estudio previo parcial¹⁶. Se dispuso de tejido renal para microscopía óptica (MO) en todos los casos; tras fijación en Duboscq-Brazil, el tejido fue incluido en parafina, realizándose cortes de 2-3 mm, que fueron teñidos con hematoxilina-eosina, PAS, metenamina-plata y tricómico de Mason.

En 19 casos (95 %) se obtuvo tejido renal para estudio de inmunofluorescencia (IF), usando técnicas convencionales para detección de depósitos de IgG, IgA, IgM, C'1q, C'3, C'4 y fibrinógeno. En 10 casos (50 %) se fijó un fragmento de tejido en glutaraldehído al 2 % y se practicó estudio de microscopía electrónica (ME), con especial atención a las lesiones glomerulares.

c) *Correlación clinicohistológica:* Se valoraron

los siguientes datos clínicos: edad, sexo, prodromo, diuresis, proteinuria, macrohematuria, función renal al ingreso, insuficiencia cardíaca izquierda (ICI), edema al ingreso, afectación hepática y neurológica, HTA, sangrado cutáneo y/o visceral, intensidad y duración de la hemólisis, necesidad de diálisis y tratamiento específico, considerando como tal infusión de plasma fresco o recambio plasmático.

El estudio histológico fue realizado por dos patólogos sin acceso a la información clínica. Se valoraron: lesión glomerular aguda (LGA) típica¹⁴, esclerosis glomerular, proliferación extracapilar, lesión vascular intimal (LVI), lesión fibrinoide arteriolar (LFA), esclerosis vascular, hipertrofia de la media vascular, necrosis tubular (NT), edema y fibrosis tubulointersticial, e intensidad, localización y extensión de los depósitos de IF. De acuerdo a criterios actuales¹⁴, se definió la LGA por la presencia de glomérulos hiperplásicos, aspecto fibrilar del mesangio, dobles contornos en la membrana basal glomerular (MBG) e hipertrofia de células endoteliales. Se definió la LVI por la presencia de edema concéntrico de aspecto mucoso y engrosamiento de la íntima, reduciendo la luz, en arterias de pequeño a mediano calibre (hasta arcuatas). La LFA vino definida por la presencia de depósito de fibrina en la pared arteriolar sin signos inflamatorios e independientemente de la presencia de necrosis franca de la pared del vaso.

Todos los datos clínicos e histológicos se compararon entre sí y en correlación clinicohistológica, así como su relación con el pronóstico básico a corto (exitus en fase aguda) y medio-largo (función renal) plazo. Los datos se agruparon en base al menor número de opciones (ausente-presente o, en todo caso, ausente-leve-intenso) para permitir análisis estadístico. Este se realizó mediante el test χ^2 y, cuando fue posible, mediante el test de probabilidad exacta de Fisher. Los hallazgos de ME no fueron sometidos a análisis estadístico, aunque su valor pronóstico fue estudiado empíricamente.

Resultados

Veinte pacientes (11 varones y nueve mujeres) cumplieron los criterios de inclusión; su edad era de treinta y siete \pm veinte años (rango 10-85). Entre los antecedentes personales destacaban: toma de anticonceptivos orales (n = 1), parto reciente (n = 3) y cirugía reciente (n = 2). Dos pacientes eran hermanos y presentaron SHU en un intervalo de cinco años.

El prodromo estuvo ausente en seis casos (30 %). Cuando existió se presentó como infección respiratoria alta (n = 5), gastroenteritis aguda (n = 4), síndrome viral general (n = 2), preeclampsia (n = 2) y parotiditis epidémica (n = 1); su duración media fue de

veintidós días (rango 1-90). Quince pacientes (75 %) ingresaron menos de tres semanas tras la aparición del primer síntoma. El motivo de ingreso fue oliguria y/o insuficiencia renal (n = 12), congestión circulatoria (n = 6) y manifestaciones neurológicas (n = 2).

En la tabla I se presentan las manifestaciones clínicas dominantes. Todos presentaban insuficiencia renal severa, que se acompañó de anuria en 10 casos (50 %), oliguria en cuatro (20 %) y diuresis conservada en seis (30 %). La creatinina plasmática (Crp) era al ingreso $8,6 \pm 5,0$ mg/dl, inferior a 3,0 en tan sólo tres casos. El análisis de orina mostró proteinuria en 19 casos (95 %), ++++ o en rango nefrótico en siete (35 %), la anomalía más habitual en el sedimento fue la hematuria (n = 15,75 %), que fue macroscópica en algún momento en ocho (40 %); en ningún caso se observaron cilindros eritrocitarios.

La AHM, presente por definición, fue severa en el 70 % de los casos y modeada o de breve duración en el resto (duración treinta y nueve \pm treinta y tres días). Sólo dos pacientes no precisaron transfusión durante el ingreso. Otros rasgos fueron típicos: reticulocitosis, haptoglobina baja (10 ± 15 mg/dl), LDH elevada (989 ± 656 mU/ml) y presencia de esquistocitos en sangre periférica (100 %). La trombocitopenia fue constante y duró veintitrés \pm veintinueve días; sin embargo, en 10 casos el recuento plaquetario nunca bajó de 100.000 mm^3 .

Quince pacientes (75 %) presentaron HTA; cuatro (20 %) cumplían al ingreso criterios para el diagnóstico de HTA maligna (HTAm)¹⁷ y en otros cuatro la HTAm se desarrolló tras el ingreso. Once pacientes (55 %) presentaron algún episodio de ICI; ningún paciente presentó ICI refractaria o alteraciones del ritmo que pudieran sugerir cardiopatía asociada a SHU¹⁸. Tres pacientes desarrollaron pericarditis, resuelta siempre con medidas conservadoras.

Cinco pacientes (25 %) presentaron sangrado digestivo alto (gastritis erosiva en cuatro y úlcus duodenal en uno). Aunque los vómitos (50 %) y el dolor abdominal (20 %) fueron frecuentes, las cifras de amilasa sérica no fueron diagnósticas de pancreatitis en ningún caso. Ocho pacientes (40 %) presentaron hepatomegalia y 10 (50 %) signos de citólisis hepática, sin relación con la hepatomegalia. Se observó ictericia ligera en cinco casos (25 %) ($1,3-3,0$ mg/dl).

Diez pacientes (50 %) presentaron manifestaciones neurológicas en forma de depresión del nivel de conciencia (35 %) y/o convulsiones (25 %); sólo se observó focalidad neurológica en dos casos, en los que se confirmó sangrado intraparenquimatoso.

Dos pacientes mostraron declive transitorio en los niveles de C₃. En un caso se obtuvo confirmación virológica del diagnóstico de parotiditis. Los estudios inmunológicos y microbiológicos rutinarios no aportaron otros datos de interés.

Complicaciones. Además de las citadas (sangrado

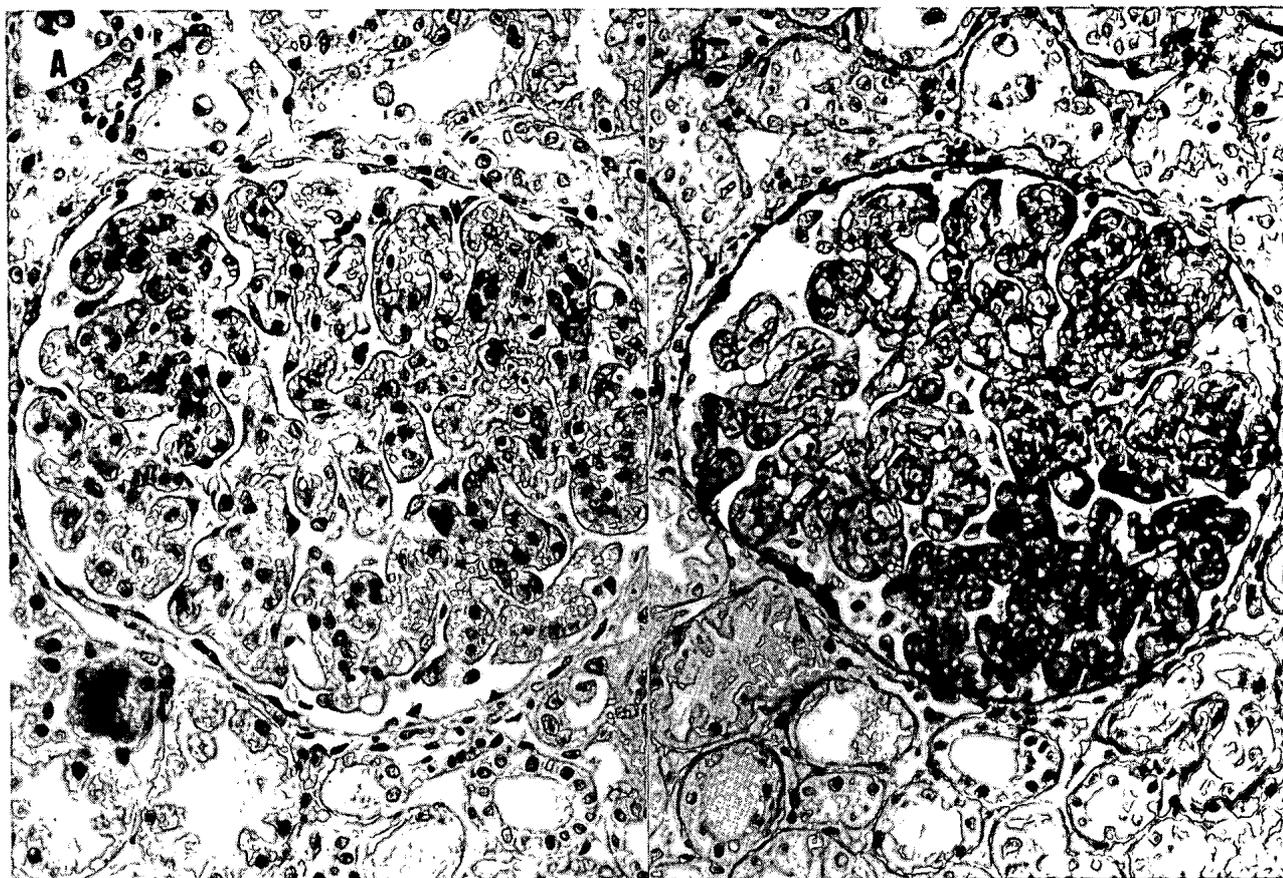


Fig. 1.—a) Lesión glomerular aguda típica: hipertrofia glomerular, mesangio ampliado y de aspecto fibrilar y células endoteliales prominentes, con engrosamiento de asas capilares y oclusión luminal. PAS \times 275. b) Tinción con metanamina plata, mostrando membrana basal con dobles contornos. \times 275.

digestivo, pericarditis), nueve pacientes presentaron infecciones (urinaria en tres, sepsis y neumonía en dos cada una e infección de herida quirúrgica y enterocolitis severa en uno cada una); un paciente presentó sangrado profuso tras biopsia renal. Por último, una paciente desarrolló una hepatitis aguda en aparente relación con plasmaterapia.

Tratamiento. Diez pacientes recibieron sólo medidas generales de mantenimiento, tres fueron tratados con plasma fresco y cuatro recibieron 4-12 sesiones de recambio plasmático; dos pacientes recibieron heparina como única terapia y uno recibió antiagregantes plaquetarios. Catorce (70 %) precisaron diálisis.

Evolución ulterior. Cinco pacientes fallecieron en la fase aguda entre tres y ciento cinco días tras el ingreso; en cuatro la afectación neurológica y el FRA dominaron el cuadro, mientras que un paciente anúrico falleció por sangrado digestivo masivo. Los pacientes sobrevivientes fueron seguidos treinta y cinco \pm cuarenta meses (rango 2-140). Cinco de ellos pasaron a programa de diálisis; uno de ellos falleció cincuenta y ocho meses después por causas no

relacionadas con el SHU y otros tres recibieron un trasplante renal, sin recidiva de la enfermedad de base; sólo uno de ellos normalizó su HTA en diálisis. En cuatro casos se produjo recuperación parcial de función renal, con una Crp de $2,4 \pm 0,7$ mg/dl tras quince \pm siete meses; todos son portadores de HTA severa. Sólo seis pacientes recuperaron función renal normal, con una Crp de $0,8-1,1$ mg/dl tras dieciocho \pm veintiocho meses; sólo uno de ellos es portador de HTA severa, de comienzo tardío. Dos pacientes sufrieron recaídas transitorias del SHU cuatro meses y siete años después del episodio inicial, en el primer caso con pérdida de una ya muy deteriorada función renal.

Rasgos histológicos. Se recogen en las tablas II a IV. En cuanto a los hallazgos de MO (tabla II), la LGA se observó en el 95 % de los casos, afectando entre un 10 y un 100 % de los glomérulos (habitualmente difusa): hipertrofia glomerular, hiperplasia de células endoteliales, obstrucción de luces capilares, mesangiólisis (notable con PAS y hematoxilina-eosina), hiper celularidad mesangial focal y dobles contornos evidentes en MGB (evidentes con PAS y

Tabla I. Rasgos clínicos dominantes

	n	%
Fracaso renal agudo	20	100
Anemia hemolítica microangiopática	20	100
Trombocitopenia	20	100
Hipertensión arterial	15	75
Benigna	7	35
Maligna	8	40
Manifestaciones hepáticas *	13	65
Insuficiencia cardíaca izquierda	11	55
Manifestaciones neurológicas	10	50
Sangrado	10	50
Púrpura	7	35
Sangrado digestivo	5	25
Pericarditis	3	15

* Hepatomegalia y/o signos de citólisis hepática.

Tabla II. Rasgos histológicos: microscopia óptica

	n	%
Lesión glomerular aguda típica	19	95
— Moderada-focal	7	35
— Intensa-difusa	12	60
Proliferación extracapilar *	2	10
Esclerosis glomerular **	7	35
Lesión fibrinoide arteriolar	16	80
— Leve-focal	5	25
— Marcada	11	55
Lesión vascular intimal	12	60
— Moderada	5	25
— Intensa	7	35
Esclerosis de la íntima ***	9	45
Necrosis tubular	14	60
— Moderada-focal	8	40
— Extensa-severa	6	30
Edema tubulointerstitial	14	70
Fibrosis tubulointerstitial ****	6	30

* Afectando al 20 y 50 % de los glomérulos, respectivamente.

** Significativa en dos casos (10 %).

*** Marcada en tres casos (15 %).

**** Leve y focal siempre.

metenamina-plata). Se observaron trombos glomerulares en 10 casos (50 %). Los signos de cronicidad fueron escasos; sólo en dos biopsias se observó esclerosis de más del 25 % de los glomérulos.

Diecisiete pacientes (85 %) presentaron alguna forma de lesión vascular (LFA en el 80 % y LVI en el 60 %); en dos casos se observó trombosis arteriolar; no se observaron fenómenos de vasculitis.

En todos los casos se observó lesión tubulointerstitial, predominando NT y edema.

De acuerdo a criterios establecidos²⁰, sólo tres pacientes presentaron una lesión glomerular pura y en uno sólo se pudo considerar la lesión como vascular,

Tabla III. Rasgos histológicos: inmunofluorescencia

	Glomerular		Vascular	
	n	%	n	%
IgA	3	15	4	20
IgG	3 *	15	3	15
IgM	10 *	50	15	75
C1q	3	15	8	40
C3	8 **	40	14	70
C4	6	30	10	50
Fibrinógeno	7	35	12	60

* Depósito difuso en un caso.

** Depósito difuso en dos casos.

En los casos restantes, depósito focal, casi siempre de escasa intensidad.

Tabla IV. Hallazgos histológicos: microscopia electrónica**Lesión tipo 1 (fig. 3) (n = 5)**

- Hiperplasia de células endoteliales y mesangiales.
- Oclusión de luces capilares.
- Presencia de material fibrilar con trombos.
- Mesangiólisis, aspecto edematoso del mesangio.
- Lesiones incipientes de reduplicación de membrana basal glomerular.
- Presencia de fagolisosomas.

Lesión tipo 2 (fig. 4) (n = 5)

- Engrosamiento y flexuosidad de la membrana basal glomerular.
- Aspecto electronlúcido de la membrana basal en su vertiente subendotelial.
- Reduplicación franca de la membrana basal glomerular.
- Aumento de matriz mesangial, con presencia de fibras de colágeno.
- Fusión y aspecto vellositario de los procesos podocitarios.
- Aumento de organelas citoplásmicas.

presentando casi todos los casos un patrón mixto glomerulovascular.

El estudio de IF (tabla III) mostró depósitos generalmente escasos y focales. Sólo IgM, IgG y C'3 presentaron un patrón difuso en casos aislados.

Se practicó estudio de ME en 10 biopsias. Dos patrones bien diferenciados, cuyos rasgos más relevantes se presentan en la tabla IV, fueron identificados. Cinco pacientes presentaron el patrón tipo 1 (fig. 3) y otros cinco lesiones tipo 2 (fig. 4).

Estudios post mortem. Se practicó necropsia en dos de los pacientes fallecidos. En un caso se encontraron lesiones vasculares típicas de SHU en riñones, estómago y sistema nervioso central. En el otro se observó intenso edema cerebral con hemorragia subaracnoidea multifocal e hígado de estasis; sólo se encontraron lesiones típicas de SHU en riñones. En una tercera paciente se practicó biopsia hepática post mor-

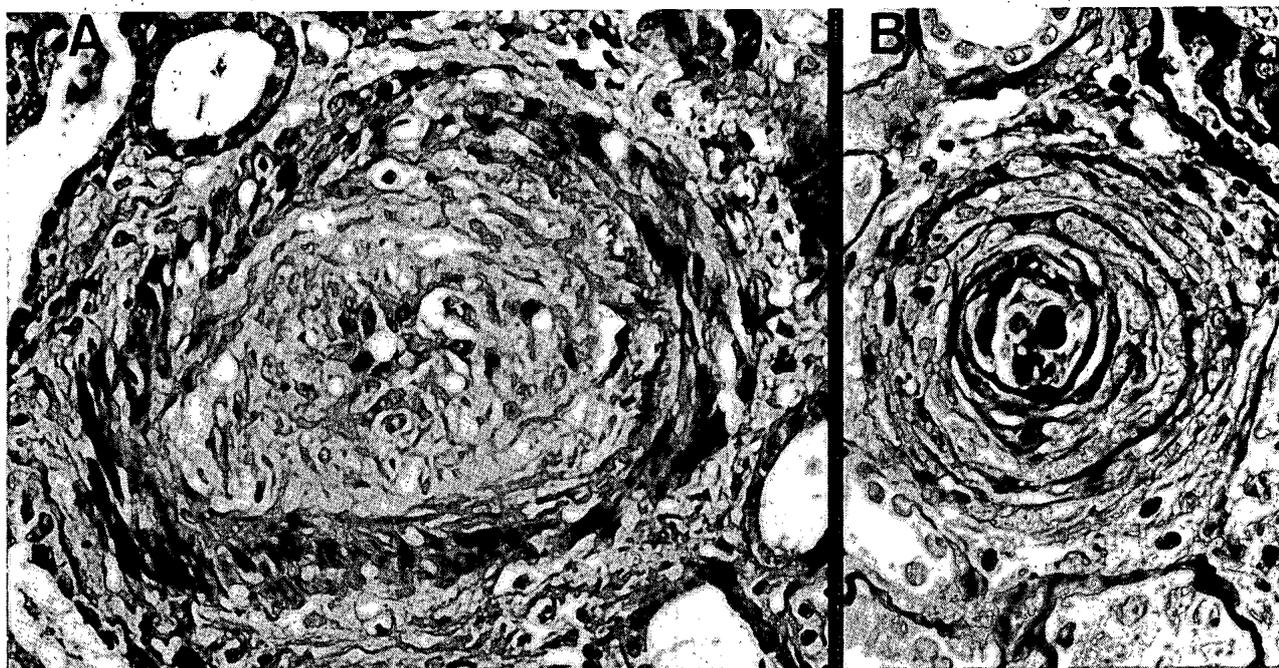


Fig. 2.—a) Arteria lobulillar con hiperplasia fibromixoida y oclusión luminal. HE \times 200. b) Engrosamiento muscular arteriolar, con depósitos fibrinoides luminles. HE \times 200.

tem, informada como normal (la paciente mostraba hepatomegalia sin signos de citólisis hepática).

Factores pronósticos. El fallecimiento en fase aguda estuvo claramente ligado a la presencia e intensidad de las manifestaciones neurológicas ($p < 0,01$), siendo la depresión del nivel de conciencia más predictiva ($p < 0,01$) que las convulsiones ($p < 0,05$). La persistencia de deterioro severo del nivel de conciencia más allá de cuarenta y ocho horas tras el ingreso fue un signo ominoso ($n = 4$, fallecen todos).

Ningún otro rasgo clínico o histológico se asoció a exitus precoz, aunque podría serlo en una serie más amplia: edad mayor de cuarenta años, sexo masculino, anuria prolongada en fase aguda, hemólisis severa y persistente (todos $p < 0,2$), LGA severa y NT severa y extensa ($0,1 > p > 0,05$).

El único rasgo asociado a pérdida irreversible de función renal fue la presencia de HTA severa ($p < 0,05$), siendo ICI y hemólisis severa y persistente rasgos menos predictivos ($0,1 > p > 0,05$). No se observó incidencia en este sentido de una mala función renal al ingreso (Crp $> 6,0$ mg/dl), anuria en fase aguda o tratamiento específico. Tampoco ningún rasgo histológico fue predictivo de deterioro irreversible de función renal. Sólo una LGA severa se correlacionó con «curso agudo» (exitus precoz o recuperación total). La presencia de LVI y de signos de cronicidad fueron predictores débiles ($0,1 > p > 0,05$) de mala función renal ulterior; sin embargo, aunque se trataba de grupos pequeños no aptos para análisis estadístico, los pacientes con signos acusados de croni-

cidad o LVI severa mostraron siempre una muy pobre función renal ulterior.

Correlaciones clinicopatológicas. En cuanto a la presentación clínica, destacaron la asociación de macrohematuria y sangrado a otros niveles ($p < 0,03$), por un lado, y la de afectación neurológica con edad mayor de cuarenta años ($p < 0,02$) y con Crp < 6 mg/dl al ingreso ($p < 0,05$), por otro.

Histológicamente se asociaron: NT con edema tubulointerstitial ($p < 0,01$); LGA severa con depósitos glomerulares de IgM ($p < 0,05$) y signos de cronicidad con depósitos de IF anárquicos ($p < 0,05$).

En cuanto a las correlaciones clinicohistológicas se presentan en la tabla V. Anuria y mala función renal al ingreso se correlacionaron con la intensidad de la lesión vascular y NT. La afectación neurológica se correlacionó con rasgos agudos (LGA severa y NT), mientras que HTA y hemólisis se relacionaron más con la intensidad de la lesión vascular.

Valor pronóstico de la ME. Todos los pacientes con lesiones tipo 1 recuperaron función renal normal. Dos pacientes con lesiones tipo 2 fallecieron en fase aguda y los otros tres fueron incluidos en programa de diálisis. Sin embargo, hay que destacar que la biopsia se realizó aparentemente más tardíamente en los casos tipo 2 que mostraban más LVI y fueron tratados menos frecuentemente con plasma (tabla VI).

Discusión

Nuestro estudio confirma el grave pronóstico del

Tabla V. Correlación clinicohistológicas (excluido pronóstico)

Parámetro clínico	Correlación	Parámetro histológico	p <
Edad mayor de 40 años	(-)	LFa marcada	0,02
Hematuria macroscópica	(-)	NT severa	0,04
Proteinuria intensa	(-)	LFa marcada	0,04
Anuria al ingreso	(+)	Lesión vascular severa *	0,03
Crp al ingreso mayor de 6 mg/dl	(+)	NT severa	0,03
	(+)	Lesión vascular severa *	0,05
	(-)	IgM glomerular	0,1
Afectación neurológica severa	(+)	NT y edema intersticial severos	0,03
	(+)	LGA severa y extensa	0,04
	(+)	IgM glomerular	0,05
Signos de citólisis hepática	(+)	LFa marcada	0,03
	(-)	Cronicidad significativa	0,1
Hipertensión arterial severa	(+)	LVI	0,05
	(+)	Depósito vascular de IgM	0,03
Hemólisis severa y persistente (+)	(+)	Lesión vascular severa *	0,02
		Depósitos anárquicos de IF	0,02

Claves:

LFa = Lesión fibrinoide arteriolar; NT = Necrosis tubular; LGA = Lesión glomerular aguda; LVI = Lesión vascular intimal; IF = Inmunofluorescencia.

* LVI y/o LFa, con afectación severa y difusa.

Tabla VI. Rasgos clínicos de pacientes con diferentes tipos de lesión ultraestructural

	Tipo 1	Tipo 2
Número de pacientes	5	5
Intervalo comienzo de síntomas-ingreso (días)	9 ± 2	29 ± 35
Intervalo ingreso-biopsia renal (días)	15 ± 11	24 ± 25
Hipertensión arterial severa	1/5	4/5
Tratados con plasma	3/5	0/5
Lesión vascular intimal en biopsia renal	2/5	4/5

SHU primario del adulto¹⁰: sólo un 25 % de nuestros pacientes recuperaron su estado clínico previo. Por otra parte, el cuadro muestra una clara expresión sistémica (tabla I). El diagnóstico es sencillo en las formas floridas, pero conviene recordar que en un 30 % de los casos la hemólisis es poco expresiva o de corta duración y que hasta en un 50 % de los casos la trombocitopenia es ligera y puede pasar inadvertida, al menos inicialmente.

La conveniencia de evaluar grupos homogéneos de pacientes nos llevó a imponer criterios restrictivos de selección de los mismos, dado el carácter altamente heterogéneo del SHU¹¹.

a) Dado que parece claramente diferente la expresión del SHU en el niño y en el adulto^{2-4, 10}, parece lógico separar la forma infantil de la adulta de la entidad. No existe un límite preciso de edad que separe ambas formas; sin embargo, a partir de los cinco años parece producirse una inflexión en la clínica y pronóstico de la enfermedad³, por lo que generalmente se aceptan como infantiles los SHU que se presentan hasta los cinco a diez años de edad^{3, 4, 21}, aunque otros grupos amplían esta frontera hasta la adolescencia²². En nuestro caso se escogió arbitra-

riamente la edad de diez años como límite entre la forma infantil y la adulta del SHU¹¹.

b) Dada la evidente influencia que podría tener sobre la expresión clínica y pronóstico del cuadro, se excluyó cualquier forma de SHU asociada a enfermedades sistémicas^{5, 18}.

c) Resulta más difícil la aproximación al problema de la HTA esencial o secundaria malignizada y el SHU. El SHU es una causa bien conocida de HTAm¹⁹, y ésta puede ser causa de SHU¹¹. Sin embargo, en la HTA malignizada el curso clínico es generalmente subagudo, la AHM y la trombocitopenia no son severas (y pueden faltar), el deterioro inicial de función renal y su evolución ulterior están íntimamente ligados al control de la tensión arterial; las manifestaciones extrarrenales se limitan a aquellas derivadas de HTA sévera y los cambios glomerulares, básicamente de naturaleza isquémica, difieren notablemente de la LGA del SHU¹⁹. Además el tratamiento se orienta al control de la tensión arterial y el pronóstico vital y para la función renal es bueno, siempre que la HTA se controle precoz y eficazmente^{17, 19, 23, 24}. A pesar de ello la diferenciación puede ser difícil, especialmente en pacientes cuyo estado tensional previo se desconoce, y que se presentan con SHU e HTAm²⁵; algunos autores renuncian de antemano a la diferenciación⁹, mientras otros establecen una separación clara⁷. En nuestro caso se excluyeron los casos con curso clínico sugestivo de HTA acelerada, renunciando a clasificar los que debutaron con SHU y HTAm.

d) La diferenciación entre SHU y púrpura trombocítica trombocitopénica (PTT) se ha ido diluyendo con el paso de los años. Se sabe que el SHU puede causar manifestaciones neurológicas^{3, 26} y aparecer



Fig. 3.—Aspecto ultraestructural de la lesión glomerular tipo 1: hiperplasia endotelial, fribriñosomas, oclusión luminal y fenómenos llamativos de interposición mesangial en membrana basal. $\times 6.850$.

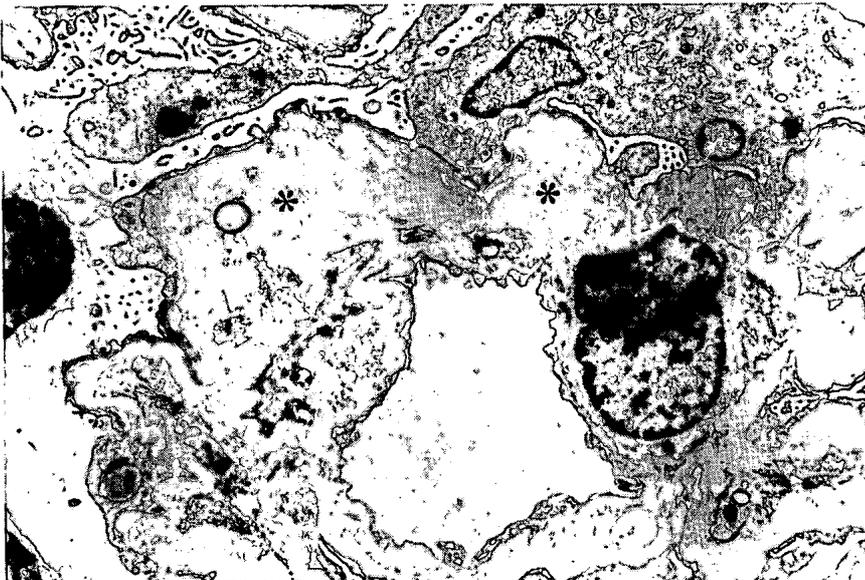


Fig. 4.—Características ultraestructurales de la lesión glomerular tipo 2: la hiperplasia de células endoteliales es menos prominente. Se observan engrosamientos y tortuosidad de la membrana basal glomerular, con reduplicación y ensanchamiento de áreas subendoteliales. $\times 6.850$.

a cualquier edad¹⁰, y que la PTT puede cursar con insuficiencia renal severa²⁷, por lo que existe una clara tendencia a considerar a ambos cuadros extremos del espectro clínico de la misma entidad¹³. En nuestro estudio los pacientes mayores de cuarenta años mostraron más tendencia a afectación neurológica, pero también un grado severo de insuficiencia renal, lo que acentúa el solapamiento de ambas entidades.

Algunos aspectos de la presentación clínica de nuestros pacientes merecen comentario. El prodromo típico del SHU estuvo ausente en el 30 % de los casos. Sin embargo, se sabe que el prodromo es menos constante en la forma adulta⁷ que en la infantil³ del SHU, aunque algunas series de adultos recogen un

prodromo en el 100 % de los casos. La fiebre, un signo casi constante en la PTT²⁷, es considerada también frecuente en el SHU^{19, 28}; sin embargo, ninguno de nuestros pacientes presentó fiebre sin causa clara.

Fue llamativa la expresión multisistémica del cuadro en nuestros pacientes. Fueron notables las manifestaciones gastrointestinales (especialmente sangrado), cardiovasculares y hepáticas. La exclusión de los pacientes con historia clínica sugestiva de HTA acelerada no impidió la observación de una alta tasa de HTAm en nuestros pacientes. La gran incidencia de ICI en el SHU del adulto ya ha sido referida^{6, 9}, probablemente más en relación con anuria, HTA, ane-

mia e infusión de plasma que con una hipotética cardiopatía del SHU¹⁸. También la afectación hepática había sido ya reconocida⁶, aunque el rasgo histológico dominante en nuestros casos de autopsia fue la congestión hepática, la hepatomegalia y los signos de citólisis mostraron escasa correlación con insuficiencia cardíaca o politransfusión.

En cuanto a la expresión histológica del cuadro en nuestros pacientes, fue notable la constancia en la detección de la típica LGA del SHU¹⁴, con ausencia casi total de la forma vascular pura de la entidad²⁰, como resultado, probablemente, de la exclusión de los casos de SHU asociados a HTA acelerada, vasculitis y colagenosis. Menos llamativa fue la baja incidencia de formas glomerulares puras, que son menos frecuentes en el adulto que en el niño²⁰. En nuestra experiencia la LGA es altamente sensible y específica para el diagnóstico de SHU primario del adulto.

Nuestro estudio confirma el papel dominante de la afectación neurológica severa como marcador de pronóstico vital inmediato²⁶. Los avances en el manejo de pacientes críticos, especialmente en cuanto al manejo de uremia y HTA, han reducido en forma drástica la mortalidad por otras causas (hemorragia digestiva, edema pulmonar...) ^{7, 9}. Además, nuestros resultados confirman parcialmente los ya conocidos⁹ sobre el papel de la lesión vascular como determinante pronóstico para la función renal. Así, la HTA severa, un marcador de lesión intimal (tabla V), fue predictiva de mala función renal ulterior. Sin embargo, ni la presencia de lesión vascular en general ni de LVI en particular fueron predictores fiables de mala función renal residual, probablemente porque su presencia casi constante oscureció su capacidad discriminadora. Ninguno de los dos pacientes con lesión glomerular pura que sobrevivieron sufrió pérdida irreversible de función renal, pero cuatro de los nueve pacientes con LVI que sobrevivieron recuperaron función renal, aunque sólo dos hasta niveles normales.

El tratamiento con plasma fresco o plasmáferesis ²⁹⁻³² no afectó claramente a la evolución de los pacientes, aunque el carácter retrospectivo del estudio limita su fiabilidad en este sentido. Tampoco una mala función renal al ingreso parece predictiva de insuficiencia renal irreversible, lo que no es sorprendente, a la luz de la correlación de este dato con la presencia de NT severa en la biopsia renal (tabla V). La ausencia de correlación entre anuria prolongada y mala función renal ulterior fue más inesperada, pero ya ha sido referida²⁸. Dos pacientes que permanecieron en anuria más de dos semanas recuperaron función renal, aunque sólo en uno hasta niveles normales.

El estudio ultraestructural de la biopsia renal se reveló como un buen método para detectar cronicidad incipiente. Las lesiones de tipo 2, que parecen re-

flejar un estadio de la enfermedad más evolucionado de lo que deja ver la MO, parecen implicar peor pronóstico para la función renal que las tipo 1. Parece indicado profundizar en el valor pronóstico de la ME en el SHU.

En conclusión, el SHU primario del adulto es una grave enfermedad multisistémica, con alta mortalidad y elevada tasa de pérdida irreversible de la función renal. Tras la evidente mejoría en años recientes en el manejo del paciente crítico, la afectación neurológica se configura como el principal determinante pronóstico de supervivencia, aunque debe deslindarse la lesión neurológica orgánica de la mera encefalopatía metabólica o hipertensiva al ingreso. La lesión vascular intimal parece determinante del pronóstico para la función renal, pero sólo en sus extremos de severidad (lesión ausente o muy marcada). La lesión glomerular clásica es un marcador diagnóstico sensible y específico del SHU primario del adulto.

Bibliografía

- Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE y Oechslin R: Hamolytisch uramische syndrome, bilaterale nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen anamien. *Schweiz Med Wochenschr* 85:905-909, 1955.
- Fong JSC, De Chadarevian JP y Kaplan BS: Hemolytic-uremic syndrome. Current concepts and management. *Pediatr Clin N Am* 29:835-856, 1982.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilharzu F, Gallo GE y Sojo ET: The hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 11:174-192, 1973.
- Kaplan BS y Proesmans W: The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants. *Sem Hematol* 24:148-160, 1987.
- King LR, Wulsin JH, y McAdams AJ: Hemolytic-uremic syndrome in older children and adults. *Medicine* 101:273-275, 1969.
- Clarkson AR, Lawrence JR, Meadows R y Seymour AE: The hemolytic-uremic syndrome in adults. *Quart J Med* 39:227-239, 1970.
- Bohle A, Helmchen U, Grund KE, Gärtner HV, Meyer D, Bock KD, Bulla M, Bünger P, Dieckmann L, Frotscher U, Hayduck K, Kösters W, Strauch M, Scheler F y Christ H: Malignant nephrosclerosis in patients with hemolytic-uremic syndrome (primary malignant nephrosclerosis). *Curr Top Pathol* 65:81-113, 1977.
- Karlsberg RP, Lacher JW y Bartecchi CF: Adult hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* 137:1155-1157, 1977.
- Morel-Maroger L, Kanfer A, Solez K, Sraer JD y Richez G: Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic uremic syndrome): Clinicopathologic study in 20 patients. *Kidney Int* 15:548-558, 1979.
- Morel-Maroger L: Adult hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int* 18:125-134, 1980.
- Drummond KN: Hemolytic-uremic syndrome-then and now. *New Engl J Med* 312:116-118, 1985.
- Kwaan HC: Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Sem Hematol* 24:141-147, 1987.
- Remuzzi G: HUS and TTP: Variable expression of a single entity. *Kidney Int* 32:292-308, 1987.
- Heptinstall RH: Hemolytic-uremic syndrome, thrombotic

- thrombocytopenic purpura and systemic scleroderma. Pathology of the kidney. Ed. R. H. Heptinstall, Little, Brown & Co., Boston, 907-861, 1983.
15. Cooper RA y Bunn HF: Hemolytic anemias. Principles of internal Medicine. Ed. E. Braunwald et al. McGraw Hill, New York, 1506-1518, 1987.
 16. Martul EV, Valdés F, Alonso A e Iglesias P: Síndrome hemolítico-urémico. Características histológicas, ultraestructurales y de inmunofluorescencia en nueve casos. *Nefrología* 4:271-280, 1984.
 17. Ménard J, Plouin PF y Bariéty J: Accelerated (malignant) hypertension. Nephrology. Ed. by J Hamburger, J Crosnier, JP Grünfeld. Wiley-Flammarion, New York, 225-236, 1979.
 18. Sheth KJ, Wilson AD y Haworth N: Cardiac dysfunction in hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Res* 18:129A, 1984 (Abstract).
 19. Humphreys MH y Alfrey AC: Vascular diseases of the kidney. The Kidney. Ed. by BM Brenner and FC Rector. WB Saunders, Philadelphia, 1175-1220, 1986.
 20. John HD y Thoenes W: The glomerular lesions in endotheliopathic hemolytic microangiopathy. *Path Res Pract* 173:236-259, 1982.
 21. Van Wieringen PMV, Monnens LAH y Schretlen DAM: Hemolytic uremic syndrome. Epidemiologic and clinical study. *Arch Dis Child* 49:432-437, 1974.
 22. Sorrenti LY y Lewy PR: The hemolytic uremic syndrome. Experience at a center in the Midwest. *Am J Dis Child* 132:59-62, 1978.
 23. Lawton WJ: The short term course of renal function in malignant hypertension with renal insufficiency. *Clin Nephrol* 17:277-283, 1982.
 24. Ramos O: Malignant hypertension. *Kidney Int* 25:209-217, 1984.
 25. Isles CG, McLay A y Boulton-Jones JM: Recovery in malignant hypertension presenting as acute renal failure. *Quart J Med* 212:439-452, 1984.
 26. Sheth KJ, Swick HM y Haworth N: Neurologic involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol* 19:90-93, 1986.
 27. Eknoyan G y Riggs SA: Renal involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol* 6:117-131, 1986.
 28. Ponticelli C, Rivolta E, Imbasciati E, Rossi E y Mannucci PM: Hemolytic-uremic syndrome in adults. *Arch Intern Med* 140:353-357, 1980.
 29. Thysell H, Oxelius VA y Norlin M: Successful treatment of hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura with fresh frozen plasma and plasma exchange. *Acta Med Scand* 212:285-288, 1982.
 30. Misiani R, Appiani AC, Edefonti A, Gotti E, Bettinelli A, Gianni M, Rossi E, Remuzzi G y Mecca G: Hemolytic uremic syndrome: therapeutic effect of plasma infusion. *Br Med J* 285:1304-1306, 1982.
 31. Hakim RM, Schulmann G, Churchill WH y Lazarus JM: Successful management of thrombocytopenia, microangiopathic anemia and acute renal failure with plasmapheresis. *Am J Kid Dis* 5:170-176, 1985.
 32. Sennett ML y Conrad ME: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Plasmapheresis, plasma transfusion and vincristine. *Arch Intern Med* 146:266-267, 1986.