

FORMACION CONTINUADA

Síndrome hemolítico urémico en la edad pediátrica: conceptos actuales

R. Areses

Médico adjunto de la Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Ntra. Sra. de Aránzazu. San Sebastián.

Introducción

El síndrome hemolítico urémico (SHU) fue descrito por primera vez por Gasser en 1955¹. Lo definió como la aparición brusca en una persona previamente sana de una anemia hemolítica microangiopática, asociada a una trombopenia y a una insuficiencia renal aguda (IRA). Desde entonces, los casos publicados desde cualquier parte del mundo son cada día más numerosos.

Las teorías etiopatogénicas que se han propuesto para explicar el SHU han sido múltiples y con frecuencia contradictorias entre sí, pudiéndose apreciar al revisar la literatura que ha existido un gran confusiónismo en este sentido. En los últimos años, sin embargo, se ha avanzado considerablemente en la comprensión de este síndrome y hoy sabemos, por ejemplo, que no todos los SHU son iguales entre sí, existiendo una gran heterogeneidad tanto de los hallazgos clínicos, como del laboratorio, como de la lesión histológica, siendo también heterogéneos los distintos mecanismos patogénicos que lo producen²⁻⁶.

Aunque el objetivo de esta revisión es comentar los nuevos conceptos sobre la forma del SHU asociada a diarrea, que es la más frecuente en la edad pediátrica, también haremos referencia a sus otras variantes³ o formas atípicas, porque el conocerlas va a tener importancia tanto desde el punto de vista pronóstico como del tratamiento.

Epidemiología

Aunque el SHU es poco frecuente en nuestro medio, ni mucho menos puede considerarse como una

patología rara, llegando en algunos países a ser una de las causas más frecuentes de IRA en el lactante y en el niño pequeño⁷⁻⁹.

Actualmente sabemos que puede aparecer en cualquier parte del mundo^{7, 10-21}, y según algunos su frecuencia está aumentando^{18, 19, 22}. Se conoce también que existen zonas endémicas como Argentina⁷, África Meridional¹⁴, Oeste de los Estados Unidos^{8, 22, 23}, Holanda¹¹, etc. Entre todas ellas debemos destacar a la Argentina, donde se han descrito más casos de SHU que en el resto del mundo⁷. Dentro de las zonas endémicas, se han notificado verdaderos brotes epidémicos^{7, 15, 21, 24} y con relativa frecuencia se describen casos esporádicos.

Aunque el SHU puede presentarse en cualquier época del año, se conoce de siempre que la mayoría de los casos ocurre en primavera-verano, pudiendo desencadenarse en esta época importantes epidemias^{14, 18, 19, 21, 23, 25}.

En general se puede decir que el SHU afecta preferentemente a lactantes y niños menores de 5 años, siendo mucho menos frecuente en adultos. No obstante la edad media de las distintas series publicadas difiere considerablemente de unos países a otros. Así, en África Meridional, la edad media es de 8,5 meses²⁶; en Argentina, de 9,5 meses⁷; en Holanda, de 23 meses²⁷; en las distintas zonas de EE.UU. oscila entre 3 y 4,5 años^{23, 28}, y en el Sur de la India la edad media es de 4,5 años⁹.

En cuanto al sexo, algunos han descrito una mayor incidencia en las mujeres²⁹, mientras otros no encuentran diferencias en este sentido²⁴.

Trompeter, basándose en datos epidemiológicos extraídos de un estudio llevado a cabo en el Sureste de Inglaterra²⁵, definió dentro del SHU dos subgrupos de pacientes bien diferenciados. En primer lugar describió una forma epidémica asociada a diarrea (D+SHU), que se caracteriza por afectar a niños pequeños, ocurrir preferentemente en verano, ir precedido de una fase prodrómica con predominio diarreico y por tener casi siempre un buen pronóstico. En segundo lugar describió una forma esporádica o atípica

Correspondencia: Dr. R. Areses.
Sección de Nefrología Pediátrica.
Hospital Ntra. Sra. de Aránzazu.
Apartado 477.
20080 San Sebastián.

pica (D-SHU), que se caracteriza por afectar a niños mayores o muy pequeños, aparecer en cualquier época del año, no ser precedido por una fase prodrómica y porque en general tiene peor pronóstico.

La D+SHU sugiere una etiología infecciosa, y en la D-SHU es donde ocurren preferentemente las recurrencias y donde se descubren las formas familiares. La D+SHU es la más frecuente y se considera como la forma típica del SHU en la edad pediátrica.

De forma general podríamos decir, por tanto, que si ante un caso de SHU la fase prodrómica está presente, probablemente nos encontramos ante un SHU típico de la edad pediátrica D+SHU y que, por tanto, el pronóstico debe ser bueno. Por el contrario, si la fase prodrómica está ausente, debemos pensar que se trata de un SHU atípico o esporádico D-SHU y, por tanto, de mal pronóstico.

Recientemente hemos revisado los SHU diagnosticados en nuestro Hospital Ntra. Sra. de Aránzazu, de San Sebastián, desde el año 1975 a 1992. Recogimos 20 casos con un tiempo medio de seguimiento de 6,08 años. Pudimos comprobar que la mayoría de nuestros pacientes ingresaron en los últimos 8 años, y aunque estadísticamente este dato tiene poco valor, por el escaso número de pacientes de nuestra serie, podríamos pensar que la incidencia del SHU en nuestro medio está aumentando. El 65 % de nuestros casos ocurrieron en primavera-verano, existiendo una clara incidencia estacional, y el 75 % tenían una edad menor de 5 años en el momento del ingreso, con una edad media de 4,8 años. Por tanto, la edad media de nuestros pacientes es superior a la de la mayoría de los países, pero similar a los de la India y a la de algunas zonas de EEUU. y siempre por debajo de 5 años. Comprobamos también que la mitad de nuestros pacientes eran varones y la otra mitad mujeres y que el 100 % de nuestros SHU fueron precedidos por una fase prodrómica.

SHU típico de la edad pediátrica

También llamado SHU asociado a diarrea (D+SHU) o SHU típico.

Fase prodrómica

La fase prodrómica precede a la enfermedad en varios días o semanas y su síntoma principal es la diarrea, que con mucha frecuencia es hemorrágica. Pueden aparecer además otros síntomas como vómitos, dolor abdominal, fiebre y coriza. Aunque esta sintomatología varía en intensidad, son pocos los pacientes que van a ser hospitalizados durante esta fase³⁰.

Fase aguda

Una vez finalizada la fase prodrómica, ya sea inmediatamente o tras varios días de latencia durante los cuales cesa la diarrea, comienza la fase aguda de la enfermedad de forma casi siempre brusca. El niño se encuentra mal, demostrando inquietud, irritabilidad y somnolencia y en ocasiones aparece fiebre.

Como indicio de la existencia de una anemia hemolítica aparece palidez y en algunos casos ictericia. Como signo de la presencia de una trombopenia suelen observarse petequias, equimosis y hemorragias ligeras de boca, recto, etc. La IRA viene reflejada por la oliguria, edemas e hipertensión arterial, que puede ser demostrada en un número mayor o menor de pacientes. En ocasiones hay hematuria macroscópica.

Cuando la diarrea y vómitos fueron profusos, pueden observarse signos de deshidratación, pero suele ser más habitual la presencia de signos que reflejan una sobrecarga hídrica en relación con la IRA, lo que normalmente se asocia a trastornos hidroelectrolíticos importantes. Hoy sabemos que algunos pacientes presentan síntomas más o menos intensos del sistema nervioso central (SNC), del sistema cardiorrespiratorio (fallo cardíaco y edema pulmonar) e hipertensión arterial, que en algunos casos están exclusivamente en relación con los trastornos hidroelectrolíticos y la anemia ya mencionados^{3, 31}. Pero el SHU es una enfermedad multisistémica, y aunque la microangiopatía que caracteriza al síndrome afecta principalmente al riñón, en principio puede involucrarse cualquier órgano de la economía. Como consecuencia de la microangiopatía, por tanto, pueden aparecer signos del SNC³² como somnolencia, convulsiones, coma, etc., o síntomas que indican un fallo cardiorrespiratorio secundarios a una cardiomiopatía, miocarditis, etc.³³. Con frecuencia se describen complicaciones más o menos severas del aparato digestivo³⁴⁻³⁷, como distensión abdominal, íleo, perforaciones intestinales³⁸, invaginaciones, prolapso rectal, gangrena intestinal³⁹ o cuadros que se asemejan a una colitis ulcerosa⁴⁰. Como complicaciones digestivas tardías pueden producirse estenosis cólica o ileal⁴¹. También se han descrito hepatopatías⁴², pancreatitis³⁸, necrosis pancreática⁴³, pudiéndose afectar tanto la función exocrina como endocrina del páncreas⁴⁴. Se han descrito también casos de rhabdomiólisis⁴⁵, parotiditis y de afectación ocular. En autopsias de niños, en ocasiones se ha demostrado también la presencia de trombos a nivel de los pequeños vasos de algunos órganos como suprarrenales, tiroides, timo, nódulos linfáticos, vejiga y ovarios, aunque por el momento no se ha descrito afectación de la función de estos órganos^{45b}.

Muchas de estas complicaciones, sobre todo las relacionadas con el SNC y el aparato digestivo, van a

ser causa de una gran morbilidad durante la fase aguda, e incluso pueden provocar la muerte de algunos pacientes. Según algunos, la severidad de las complicaciones digestivas tienen un valor predictivo de las secuelas renales y neurológicas a largo plazo ¹⁹.

Datos del laboratorio

Independiente de la sintomatología predominante en cada caso, de forma constante se va a detectar una anemia, una trombopenia y una IRA.

La anemia es secundaria a una hemólisis intravascular no inmunológica con test de Coombs casi siempre negativo. La hemólisis se produce de forma rápida y la hemoglobina (Hb) puede descender en pocas horas hasta valores de 4-5 g/dl. Los episodios de hemólisis se pueden repetir durante días o semanas y la severidad de esta anemia no se correlaciona con el grado de insuficiencia renal ^{3,30}. Como reflejo de esta hemólisis se puede detectar una hiperbilirrubinemia, una haptoglobina disminuida, una reticulocitosis y una eritoblastosis medular ^{7,30}. En sangre periférica, los glóbulos rojos están fragmentados y adquieren formas abigarradas (esquistocitosis, etc.) ⁴⁶. La persistencia de una LDH elevada indica que la hemólisis continúa ³⁰.

La trombopenia es secundaria a una destrucción periférica, con aparición de una megacariocitosis en médula ósea. En la mayoría de los casos está presente al ingreso y su duración puede ser muy breve o durar una o dos semanas. La trombopenia tampoco parece guardar relación alguna con la severidad de la insuficiencia renal ^{2,3,30}.

En la mayoría, la IRA se desarrolla simultáneamente con la anemia. La oligoanuria suele estar presente desde el ingreso y puede ser de mayor o menor duración. Si la afectación renal es ligera, la diuresis puede ser normal ^{2,3,30}.

Como consecuencia de la IRA, la uremia y la creatinemia se elevan, pudiendo aparecer trastornos electrolíticos como: hipercaliemia, hiperfosforemia, hiperuricemia ⁴⁷, hiponatremia, hipocalcemia e hipobicarbonatemia. Casi siempre se detecta un síndrome de proteinuria-hematuria de mayor o menor intensidad, con la presencia a veces de un síndrome nefrótico ^{3,30}.

A menudo, los pacientes presentan una leucocitosis con neutrofilia y el recuento leucocitario puede ser superior a 30.000 leucocitos/mm³. Estudios recientes han demostrado una correlación entre la intensidad de la leucocitosis y la severidad de la enfermedad ^{48,49}.

Las alteraciones que se producen en el sistema de la coagulación son poco llamativas: el fibrinógeno

puede estar discretamente disminuido y los productos de degradación de la fibrina (PDF) ligeramente aumentados. El Tiempo de protrombina (TP) y el Tiempo de cefazolina-kaolín (TCK) suelen ser normales ^{2,4,30}, no existiendo datos consistentes a favor de la presencia de una coagulación intravascular diseminada (CID).

La actividad de la renina plasmática (ARP) en sangre periférica, según algunos, está elevada ⁵⁰, contribuyendo, por lo menos en parte, a la instauración de la hipertensión arterial que padecen algunos pacientes. Otros autores no han podido demostrar este hecho ⁵¹.

En algunos casos se han detectado alteraciones en el sistema del complemento con concentraciones disminuidas de C3, C4 y CH50, sin que en este momento esté claro el significado de estas alteraciones ^{30,49}. Al comienzo de la enfermedad, la IgG puede estar disminuida, mientras que la IgA e IgM están elevadas ⁵².

En nuestra serie de San Sebastián, el 80 % tenían claramente un D+SHU (en el 68 % la diarrea era hemorrágica). El 20 % restante (4 casos), si bien tenían fase prodrómica (vómitos, IRS, fiebre, etc.), la diarrea estaba ausente. Durante la fase aguda, el 95 % presentaban palidez y el 60 % ictericia, pero en el 100 % se demostró una anemia hemolítica, con un valor medio del hematócrito (Htro) del 22,4 % y un valor medio de la Hb de 7,61 g/dl. Casi la mitad (40 %) tenían equimosis o petequias y en todos se objetivó una trombopenia con un valor medio del recuento plaquetario de 58.157 ± 46.364. Las alteraciones de la coagulación eran poco importantes: disminución leve del fibrinógeno en el 45 %, elevación ligera de los PDF en el 50 %, TP y TCK alargado en un 5 % y un 15 %, respectivamente. En ningún caso existía evidencia de CID. La IRA que tenían todos nuestros pacientes estaba representada por oliguria (50 %), edemas (30 %), hipertensión arterial (20 %) y hematuria macroscópica (30 %). En la mitad de los casos la IRA era severa (oliguria prolongada, hipercaliemia, hiponatremia, etc.). El 35 % manifestaron una letargia que probablemente estaba más en relación con los trastornos hidroelectrolíticos que con la propia enfermedad (microangiopatía), no existiendo en ninguno signos evidentes de afectación multisistémica.

Etiología

Se han involucrado diferentes gérmenes como agentes etiológicos desencadenantes del D+SHU, como son: *Salmonella typhi*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Seudomona*, *Bacteroides*, *Virus Coxsackie*, *Echovirus*, *Virus influenzae*, *Virus Epstein-Barr*, *Rotavirus*, *virus de inmunodeficiencia humana*, *Microtobiote*, etc. En muchos casos sin embargo, la impli-

cación de estos gérmenes como causa del SHU ha sido anecdótica, sin que se haya demostrado casi nunca un papel causal de los mismos^{4, 30, 59}.

Actualmente existe evidencia clara de que, por lo menos en algunas zonas del mundo, la mayoría de los casos del D+SHU son desencadenados por algunos serotipos del *E. coli* productores de verotoxinas (VTS)^{3, 4, 30, 54, 55}, y entre ellos el más frecuente es el *E. coli* 0157:H7^{3-5, 17, 19, 21, 23, 56, 57}.

En 1987, Riley demostró que los *E. coli* productores de verotoxina (ECPV) podían causar diarrea hemorrágica^{57a}, y entre 1983 y 1986, Karmeli comprobó una clara asociación entre el SHU y los ECPV⁵⁶⁻⁵⁸.

Desde entonces se han comunicado múltiples estudios epidemiológicos en diversas partes del mundo, que han confirmado estos hechos: Noroeste y Suroeste de EE.UU.^{23, 59}, Atlanta¹⁷, Minnesota¹⁹, Canadá²¹ y en algunos países de Europa⁶⁰.

Gracias a estos estudios epidemiológicos hoy sabemos que el *E. coli* 0157:H7 se transmite de persona a persona vía oral-fecal en guarderías, hospitales, familias, etc., aunque la infección también se puede producir al consumir alimentos de origen bovino como carne poco cocinada, hamburguesas o leche no pasteurizada.

Se ha podido demostrar también que en estas zonas del mundo, los brotes epidémicos de diarrea, sobre todo cuando ésta es hemorrágica^{59, 62, 63}, son producidos fundamentalmente por el *E. coli* 0157:H7, existiendo un paralelismo entre los brotes de diarrea hemorrágica producidos por este germen y la aparición del SHU. Según algunas estadísticas, el riesgo de desarrollarse un SHU en los pacientes afectados por el *E. coli* 0157:H7 oscila entre el 7 y el 28 %^{17, 64}. Se ha evidenciado además que los familiares de pacientes con SHU están infectados con frecuencia por este germen, pudiendo muchas veces permanecer asintomáticos^{21, 65}. Se ha comprobado también que en zonas del mundo como Tailandia, donde hay una baja incidencia del SHU, son poco frecuentes los brotes diarreicos asociados al *E. coli* 0157:H7⁶⁶.

Coincidiendo con el reconocimiento de que los ECPV son causantes de diarrea hemorrágica y del SHU, se ha postulado una mayor incidencia del SHU. Este hecho se puso en relación con un aumento de las infecciones producidas por el *E. coli* 0157:H7^{18, 19, 60}. Sin embargo, en un estudio poblacional de 20 años del D+SHU en Utah²³, publicado recientemente, se considera que el *E. coli* 0157:H7 puede haber sido la causa principal del SHU desde un principio. Se debe tener en cuenta que antes de los años 80, las infecciones provocadas por este germen no eran detectadas adecuadamente, debido a que los estudios microbiológicos que se practicaban en aquel entonces de rutina no incluían a este germen, que por otro lado necesita para su detección

técnicas específicas (medios de cultivo específicos, estudio directo de citotoxinas libres en heces y detección de anticuerpos en suero contra las VTS). Hemos de recordar además que el *E. coli* 0157:H7 desaparece precozmente de las heces de los pacientes infectados, por lo que los cultivos han de realizarse lo más precozmente posible si queremos detectar al germen⁶¹.

Las VTS están relacionadas con la shiga-toxina (ST), una citotoxina producida por la *Shigella-dysenteriae* serotipo 1, que es otro germen causante de diarrea hemorrágica, que ha sido asociado con la mayoría de los casos de SHU ocurridos en la India y en Bangla-Desh^{6, 67-69}.

Se ha demostrado que las VTS son estructural, funcional e inmunológicamente similares a la shiga-toxina y se considera⁴ que el SHU desencadenado por el *E. coli* 0157:H7 y por la *Shigella-dysenteriae* serotipo 1 son similares patogénicamente hablando. Se ha referido, sin embargo, que en los casos de SHU asociados a *Shigella* el cuadro agudo suele ser mucho más grave, observándose un índice de mortalidad mucho más elevado. Es posible que estas diferencias estén en relación con una endotoxemia sobreañadida⁶⁷ y con una CID⁷⁰, demostrada en algunos de estos pacientes. También puede deberse a otros factores de diferente índole que ocurren con frecuencia en estos países poco desarrollados: diagnóstico más tardío, estado de mala nutrición en que ingresan algunos de estos pacientes, mayor incidencia de complicaciones intestinales, etc.^{3, 4, 69}.

En estudios recientes se ha demostrado que en las membranas de las células endoteliales de los capilares glomerulares y también, aunque en menor cantidad, de las células endoteliales de los pequeños vasos de otros órganos de la economía existen unos receptores específicos, llamados GB3, para la ST y para las VTS^{71, 72}. Hoy sabemos que cuando la ST o VTS invaden la circulación, se unen a estos receptores específicos y por mecanismos complejos van a inhibir la síntesis de las proteínas intracelulares, dando lugar al final, a una injuria tóxica de las células endoteliales de los pequeños vasos⁷³.

Patogenia

Como ya hemos mencionado, la ST producida por la *Shigella dysenteriae* o las VTS producidas por los ECPV van a producir una injuria de las células endoteliales de los pequeños vasos renales y de otros órganos de la economía^{4, 5, 71}. Desde hace algunos años existe la certeza de que esta lesión de las células endoteliales va a constituir una pieza clave en la patogenia del SHU²⁻⁵.

Por ello, si queremos entender adecuadamente la patogenia de este síndrome, hemos de tener en cuen-

ta la fina interrelación existente entre el funcionamiento de las células endoteliales y la sangre, sin la cual no sería posible la microcirculación.

- Función de las células endoteliales

El endotelio de los vasos está constituido por una sola capa de células poligonales planas, que a través de múltiples factores previenen la trombogénesis, impidiendo la reactividad entre el endotelio de los vasos por un lado, y las plaquetas y el sistema de la coagulación, por el otro⁷⁴. Los factores más importantes que impiden la trombogénesis son:

- *En primer lugar*, las membranas de las células endoteliales y de las plaquetas están cargadas negativamente, por lo que ambas se repelen, impidiendo que las plaquetas se adhieran al endotelio⁷⁵.

- *En segundo lugar*, en las membranas de las células endoteliales existe un receptor trombínico (trombomodulina) que, actuando como cofactor con la trombina activa la proteína C del plasma, la cual tiene un potente efecto inhibidor de los factores V y VIII de la coagulación, actuando como un anticoagulante fisiológico⁷⁶.

- *En tercer lugar*, las células endoteliales sintetizan y liberan una serie de factores que interfieren el proceso hemostático y trombótico. Uno de estos factores es la prostaciclina (PGI_2) la cual, además de sus propiedades vasodilatadoras, es el más potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria que se conoce. En contraposición, el troboxano A_2 (TXA_2), producido fundamentalmente por las plaquetas, además de su efecto vasoconstrictor tiene un potente efecto agregante plaquetario, antagonizando la acción de la PGI_2 . El equilibrio que normalmente existe entre la PGI_2 y el TXA_2 se considera de gran importancia en el control de la hemostasia y trombosis⁷⁷.

- *En cuarto lugar*, existe otro factor antitrombótico que es sintetizado y liberado por las células endoteliales, llamado plasminógeno-activador, el cual, a través de la plasmina (enzima con una potente acción proteolítica), contribuye a la disolución de los trombos que se producen en lugares donde ocurren lesiones endoteliales⁷⁸. Las células endoteliales, por lo menos *in vitro*, también producen un inhibidor de la fibrinólisis que tiene el efecto opuesto (inhibidor tipo 1 del plasminógeno activador)⁷⁹.

- Por último, y *en quinto lugar*, las células endoteliales y plaquetas sintetizan y liberan el factor Von-Villebrand (vWF), que juega, como luego veremos, un papel primordial en la interacción entre las plaquetas y los vasos lesionados⁸⁰. Los vWF liberados a la sangre por las células endoteliales circulan normalmente en forma de multímeros de diferente peso molecular⁸⁰. Los multímeros de mayor peso molecular (ULvWF) tienen mayor afinidad para unirse a re-

ceptores específicos de las membranas de las plaquetas (GPIb-IX y GPIIb-IIIa), de tal manera que cuando están presentes en la circulación se producirá una agregación plaquetaria.

- Mecanismo patogénico del D+SHU

Los eventos que se desencadenan pueden ser los siguientes:

El *E. coli* 0157:H7, productor de verotoxina o la *Shigella dysenteriae* serotipo 1, productora de ST, son ingeridos con alimentos contaminados poco cocinados (carne, leche no pasteurizada, etc.)^{81, 82}, colonizando el intestino grueso y adhiriéndose a las células epiteliales de la mucosa del colon. Tras invadir y destruir a dichas células, al tejido subyacente y a su vascularización, se produce la diarrea, que muchas veces es hemorrágica^{71, 81}.

Las VTS del *E. coli* 0157:H7 o la ST de la *Shigella dysenteriae* entran en la circulación uniéndose posteriormente a sus receptores específicos GB3 de las células endoteliales de los capilares glomerulares (y probablemente también a los receptores GB3 de las células endoteliales de pequeños vasos de otros órganos de la economía)^{71, 73, 82}. Las células endoteliales se dañan y se hinchan, alterándose su función y produciéndose una disminución tanto de su actividad antitrombótica como fibrinolítica por diversos mecanismos:

- *En primer lugar*, debido a esta injuria celular, probablemente se liberan ULvWF, los cuales se unen a los receptores específicos situados en la membrana de las plaquetas (GPIb-IX y GPIIb-IIIa), dando lugar a la agregación plaquetaria⁸³, a la formación de microtrombos, a la disminución de la luz capilar de los pequeños vasos y a la aparición de una trombopenia.

- *En segundo lugar*, el efecto dañino de la ST y VTS sobre las células endoteliales renales y de otros órganos puede ser potenciado por otras sustancias⁸⁴, como, por ejemplo, los lipopolisacáridos (un componente de las *Shigella-dysenteriae* y del *E. coli* 0157:H7)^{71, 84}, las citokinas, interleukinas y el factor necrótico tumoral (liberado por los monocitos y macrófagos y posiblemente también por las células mesangiales expuestas a endotoxinas)^{71, 84}. Las proteasas liberadas por los neutrófilos pueden contribuir también al daño de las células endoteliales y explicarían la relación entre la intensidad de la neutrofilia en el D+SHU y un mal pronóstico^{48, 85} que ya mencionamos previamente.

- *Por último*, se han descrito otras series de hallazgos en el D+SHU cuya importancia fisiopatológica todavía no está clara. Así, se ha descrito una disminución de la función de PGI_2 secundaria al daño de las células endoteliales⁸⁶, lo que rompería el equilibrio ya mencionado existente entre la formación de

PGI₂ y TXA₂, favoreciendo la agregación plaquetaria. Se ha descrito también una liberación aumentada por las células endoteliales, del inhibidor tipo 1 del plasminógeno-activador que inhibe la acción fibrinolítica del plasminógeno activador⁸⁷, impidiendo así la disolución de los microtrombos formados. Finalmente, en algunos casos se ha demostrado una excreción aumentada por la orina del factor activador plaquetario (FAP) que es liberado por las células endoteliales renales dañadas⁸⁸.

- Insuficiencia renal aguda

La injuria de las células endoteliales glomerulares y la activación plaquetaria secundaria hacen que dichas células se hinchen y se separen de la membrana basal, formando un espacio subendotelial. Todo ello da lugar a una disminución de la luz capilar glomerular, lo que puede ser favorecido posiblemente por la liberación por las células endoteliales y las plaquetas de sustancias vasoactivas (citokinas), que tienen una potente acción vasoconstrictora, aumentando las resistencias vasculares renales y disminuyendo el flujo sanguíneo renal⁸⁹. De esta manera se reduce la superficie de filtración y se alteran las propiedades de filtración de la membrana. Como resultado final, el GFR disminuye.

Además, como ya hemos mencionado, la infiltración de células polimorfonucleares puede liberar proteasas que pueden dañar todavía más a las células endoteliales y a la membrana basal.

Se ha descrito que los pacientes con SHU tienen una alta concentración de uratos en el suero, lo que no puede explicarse solamente por la IRA⁹⁰. Se ha sugerido que la oligoanuria en el SHU, la cual es causada principalmente por la injuria glomerular, puede también tener un componente tubular atribuible a una nefropatía por uratos sobreañadida⁴⁹.

- Anemia hemolítica microangiopática

De siempre se ha dicho que la anemia hemolítica del SHU es secundaria a la microangiopatía trombótica, es decir, a la disminución de la luz de los pequeños vasos en relación con la hinchazón de las células endoteliales lesionadas y a la formación de microtrombos. De esta manera, cuando los eritrocitos pasan por estos pequeños vasos con su luz disminuida, se dañan y fragmentan, adquiriendo formas abigarradas (esquistocitosis, etc.), siendo posteriormente retirados de la circulación por el sistema retículoendotelial (SRE). Sin embargo es probable que ésta no sea la única explicación y que puedan existir factores eritrocitarios que contribuyan a la aparición de la anemia.

Recientemente se ha descrito que en la membrana de los eritrocitos jóvenes pueden existir receptores

que, a través de otras sustancias (multímeros ULvWF, trombospondina, etc.), sirven para que los eritrocitos se adhieran a las células endoteliales dañadas. De esta manera los eritrocitos adheridos a la pared de los capilares se van a romper con facilidad debido fundamentalmente a la presión anormalmente alta existente a este nivel en relación con la disminución de la luz capilar^{91, 92}.

- Alteraciones de la coagulación

Inicialmente, cuando se describió el síndrome, se consideró que se producía una activación del sistema de la coagulación, la cual jugaba un papel importante en la patogenia⁹³. Debido a esta activación de la coagulación ocurría una CID^{8, 94} con la aparición de una microangiopatía trombótica localizada a nivel renal y con la formación de microtrombos a nivel de las arteriolas y capilares renales con presencia de fibrina y plaquetas. En estudios posteriores no se ha podido demostrar este hecho⁹⁵. Hoy sabemos que las alteraciones de la coagulación que se detectan en el SHU son poco llamativas y siempre secundarias a la injuria de las células endoteliales y a la agregación plaquetaria⁵. Así, la trombopenia está siempre presente, demostrándose *in vitro* una alteración en la agregación plaquetaria. Aunque el fibrinógeno puede estar discretamente disminuido (el turnover del fibrinógeno es normal)⁹⁶ y los PDF ligeramente aumentados en sangre y en orina, el TP y el TCK son normales, sin que haya evidencia de que se produzca una CID.

Variantes o formas atípicas del SHU

También llamadas formas esporádicas o SHU no asociado a diarrea (D-SHU)

SHU asociado a estreptococo neumoniae (productor de neuraminidasa)

La patogenia del SHU asociado a gérmenes productores de neuraminidasa (principalmente el *Streptococo Neumoniae* y probablemente algunos virus) parece ser bastante diferente a la postulada para otras formas de SHU. La neuraminidasa producida por estos gérmenes descubre el antígeno T-F oculto de los eritrocitos, plaquetas, células endoteliales y linfocitos⁹⁸. Si el plasma del paciente contiene anticuerpos IgM anti antígeno T-F (lo que ocurre con frecuencia) se va a producir una poliaglutinación con hemólisis, trombopenia, trombosis intravascular y lesión vascular y, en definitiva, la aparición del SHU.

Esta variante del SHU, aunque poco frecuente, debe ser conocida y diagnosticada precozmente porque

en ocasiones los anticuerpos IgM antiantígeno T-F se infunden al paciente con los productos derivados de la sangre, favoreciendo todavía más la aglutinación⁹⁹. Este hecho es probablemente la causa de que el índice de mortalidad y morbilidad de esta forma del SHU sea muy elevado.

El SHU asociado a neumococo debe sospecharse cuando ante un paciente con aspecto tóxico se detecta uno o más de los siguientes factores: neumonía, test de combs positivo, anemia hemolítica sin respuesta reticulocitaria o cuando hay dificultades en realizar las pruebas cruzadas de los grupos ABO⁴.

Formas hereditarias del SHU

Basándose en criterios clínicos de familias afectadas se han establecido varios grupos de SHU con incidencia familiar¹⁰⁰.

En un *primer grupo* se incluirían aquellos casos en donde los familiares afectados desarrollan el SHU en un intervalo de días o semanas. Se trata de casos que normalmente ocurren en áreas endémicas o durante brotes epidémicos, que tienen fase prodrómica diarreica, que no suelen tener recurrencias y con un buen pronóstico¹⁰¹. Estos pacientes parecen tener formas adquiridas-infecciosas del SHU.

En un *segundo grupo* se incluirían aquellos casos en donde los familiares afectados desarrollan el SHU a intervalos mayores de un año. Estos casos no suelen tener fase prodrómica, con frecuencia recurren y el pronóstico es pobre³⁰. Estos pacientes tienen una forma autosómica recesiva del SHU.

Por último, en un *tercer grupo* se incluirían aquellos casos que se transmiten de una forma autosómica dominante. Estas formas son más frecuentes en el adulto y en ellas el índice de mortalidad es extremadamente alto. En algunos de estos pacientes el SHU se desencadena por el embarazo o por la administración de anticonceptivos orales. En algunas ocasiones se ha detectado una hipocomplementemia y en otros casos un aumento en plasma de ULvWF^{3, 4, 30, 102, 103}.

Otras asociaciones

Aunque no debemos olvidar que el SHU puede ser idiopático, en ocasiones puede asociarse a:

- Enfermedades malignas¹⁰⁴.
- Drogas: mitomicyna^{104, 105}, ciclosporina A^{104, 106}, drogas antineoplásicas, ticlopidina y quinina¹⁰⁷.
- El embarazo y en la administración de anticonceptivos orales³⁰.
- Enfermedades sistémicas: lupus eritematoso disseminado, esclerodermia e hipertensión maligna.
- Pacientes trasplantados¹⁰⁸.

- El síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Como complicación de enfermedades glomerulares preexistentes: síndrome nefrótico congénito, glomerulonefritis membranosa idiopática, glomerulonefritis mesangio-capilar, síndrome nefrótico córtico-dependiente, síndrome nefrótico con glomerulosclerosis segmentaria y focal, púrpura de Schönlein-Henoch, etc.¹⁰⁹.

Estas formas del SHU se dan preferentemente en adultos y carecen de fase prodrómica.

Clasificación

Como resumen de todo lo que hemos comentado, y siguiendo a Neild⁶, debemos recordar que el SHU es sólo un síndrome como la neumonía o el síndrome nefrótico, pudiendo ser ocasionado por múltiples causas:

1. SHU idiopático.
2. SHU secundario.
 - a) Causas infecciosas:
 - Asociado a diarrea (*E coli*).
 - Asociado a *shigella*.
 - Asociado a neuraminidasa.
 - Asociado a otras infecciones.
 - b) Causas no infecciosas (esporádico):
 - Familiar.
 - Tumores.
 - Drogas.
 - Embarazo.
 - Enfermedades sistémicas.
 - Trasplante.
 - Glomerulonefritis.

Histopatología renal

La lesión histopatológica típica es una microangiopatía trombótica con hinchazón de las células endoteliales^{110, 111}. Sin embargo, en algunos casos no se puede demostrar la presencia de trombos y en otros el endotelio parece normal, habiendo grados de severidad de las lesiones glomerular, arteriolar y arterial.

La lesión típica glomerular consiste en una hinchazón de las células endoteliales con un espacio subendotelial ensanchado, con un engrosamiento de la pared capilar y una luz capilar disminuida. En el espacio subendotelial puede demostrarse la presencia de material fibrinoide y lípidos. La membrana basal está intacta y la presencia de trombos puede contribuir a la oclusión de la luz capilar. El mesangio está expandido y puede haber mesangiólisis. En momentos precoces de la nefropatía pueden verse leucocitos y signos de necrosis.

La distribución de las lesiones arteriolas y arteriales son también abigarradas, observándose una proliferación de las células de la íntima con ensanchamiento y necrosis de la pared y estrechamiento de la luz. Algunos trombos pueden ocluir las luces de esos pequeños vasos.

Puede haber evidencia de lesión tubulointersticial de menor o mayor intensidad.

Aunque la fibrina puede ser demostrada a lo largo de la pared capilar, en el mesangio, en el espacio sub- endotelial de los capilares, en las arteriolas y en los trombos, su intensidad y distribución varía en cada caso.

La Inmunofluorescencia puede ser positiva para IgM y C₃.

En general, podemos decir que la histopatología del SHU y su trombopenia típica sugiere que la lesión de las células endoteliales renales se encuentra asociada predominantemente con una agregación plaquetaria en la microcirculación. La ausencia de alteraciones de la coagulación consistentes indica que la activación de la coagulación y generación de fibrina es secundaria y limitada.

En un intento de correlacionar los hallazgos histológicos con los factores clínicos y el pronóstico, se han establecido varios modelos de acuerdo a la lesión histológica predominante:

El *primer modelo* se corresponde con una microangiopatía trombótica, con predominio de la lesión glomerular. Es la lesión más frecuente del D+SHU. Esta lesión, por tanto, aparece preferentemente en el lactante y en los niños menores de 5 años y suele tener un buen pronóstico.

Un *segundo modelo* se corresponde con una microangiopatía trombótica con predominio de la lesión arteriolar. Esta lesión aparece más frecuentemente en D-SHU, afectando, por tanto, a niños mayores o adultos, normalmente sin fase prodrómica y con mal pronóstico.

El *tercer modelo* se corresponde con una microangiopatía trombótica con necrosis cortical. Puede aparecer en pacientes con afectación severa, ya sea de predominio glomerular o arteriolar.

Por último, se ha descrito un *cuarto modelo*, mixto, en donde se aprecia una combinación de lesiones glomerulares y arteriolas.

Tratamiento

En la literatura siempre ha existido un gran confusión en cuanto al tratamiento del SHU. Ello se ha debido, por lo menos en parte, a la gran heterogeneidad del síndrome y a las múltiples teorías etiopatogénicas que se han propuesto para explicarlo³⁰. Este confusión ha sido favorecido por la gran varie-

dad de medidas terapéuticas que se han utilizado a lo largo del tiempo, casi siempre de forma no controlada: heparina, urokinasa, agentes antiplaquetarios, drogas inmunosupresoras, plasmaféresis, infusión de plasma fresco o prostaciclina, etc.³⁰. Por otro lado, siempre va a ser difícil evaluar el efecto de un tratamiento en una enfermedad como el SHU, donde el índice de recuperación espontánea es muy elevado.

A pesar de no existir un tratamiento específico, en los últimos años se ha producido una gran mejoría en la morbilidad y mortalidad del SHU, lo que se ha debido fundamentalmente a que en la actualidad se realiza un diagnóstico más precoz y un mejor tratamiento de la IRA y de sus complicaciones. Así, con un tratamiento exclusivamente de sostén, se recuperan más del 95 % de los pacientes con D+SHU³⁰.

Medidas generales

El tratamiento primordial consistirá, por lo tanto, en combatir las complicaciones de la IRA (trastornos hidroelectrolíticos, hipertensión, etc.) y corregir la anemia. La diálisis peritoneal¹² va a ser la medida más eficaz para corregir todas estas complicaciones y debe ser instaurada tan pronto como el paciente llegue a estar en oligoanuria.

La corrección de la anemia debe realizarse de la forma más lentamente posible con concentrado de hematíes, para evitar la sobrecarga de líquidos y la expansión de volumen que muchas veces ya está presente desde el principio debido a la IRA.

La hipertensión arterial muchas veces desaparece al corregir la sobrecarga de líquidos¹¹³, pero si no es así deben utilizarse drogas antihipertensivas.

Si los síntomas del aparato digestivo son intensos y se prevé que el paciente no va a poder ser alimentado por vía enteral en varios días, debe instaurarse precozmente una alimentación parenteral³⁰.

Con el control precoz de todos estos trastornos secundarios a la IRA, el riesgo de afectación neurológica va a ser mucho menor, aunque en algunos casos pueden aparecer síntomas más o menos severos del SNC como consecuencia de la microangiopatía con formación de trombos a este nivel. En estos casos va a ser importante el realizar un tratamiento agresivo contra la hipertensión intracraneal³⁰.

Tratamiento específico

En el D+SHU, debido a la mejoría espontánea de la mayoría de los pacientes, ha sido difícil interpretar los efectos de algunas medidas terapéuticas específicas como: anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, plasma fresco, plasmaféresis, fibrinolíticos, etc. Va-

rios estudios prospectivos y randomizados realizados en niños, sobre el uso de la infusión de plasma fresco^{114, 115}, concluyen que esta terapia no influye en el curso de la enfermedad. Algunos trabajos no controlados han llegado a la misma conclusión con respecto a la infusión de prostaciclina. Tampoco parece beneficioso el uso de gammaglobulina i.v.¹¹⁶. Por todo ello, y dado que hasta ahora no se ha podido demostrar con certeza el beneficio de esta terapéutica, hasta el momento solamente está justificado un tratamiento de sostén, en esta forma del SHU.

En contraposición al buen pronóstico del D+SHU, el D-SHU tiene un mal pronóstico, por lo que en estos casos estaría justificado el uso de tratamientos específicos. En algunos trabajos se han documentado los efectos beneficiosos de la infusión de plasma fresco¹¹⁷ o plasmaféresis^{118, 119} en estos pacientes.

El tratamiento en nuestra serie fue básicamente de sostén, utilizando como medidas generales: restricción de líquidos (100 %), tratamiento hipotensor (20 %), diuréticos (30 %), diálisis peritoneal (45 %), infusión de concentrado de hematíes (80 %). En algunos casos, y de forma totalmente empírica, se infundió plasma fresco y se administró vitamina E por vía oral.

Pronóstico

Existe una serie de factores que, valorados dentro de la fase aguda de la enfermedad, sirven como predictores de una mala evolución: fase diarreica prolongada, severidad de las complicaciones digestivas, presencia de neutrofilia severa al ingreso, oligoanuria de más de dos semanas de evolución, afectación neurológica severa y lesión histológica con predominio arteriolar.

Por otro lado, a pesar de la dramática mejoría del índice de mortalidad durante la fase aguda, un número importante de pacientes van a presentar secuelas a largo plazo más o menos importantes. Así, en una serie publicada recientemente sobre 140 casos de D+SHU, se comprobó que el 5 % fallecieron, un número igual de pacientes presentaron secuelas graves (enfermedad renal en estadio terminal o lesión cerebral) y el 51 % de los supervivientes presentaron secuelas leves (hipertensión arterial, proteinuria, GFR discretamente disminuido).

Por tanto, en algunos países, el SHU es un importante problema clínico con un alto porcentaje de secuelas a largo plazo, lo que obliga a un control prolongado de estos pacientes.

Estos hechos contrastan con los de nuestros pacientes, en donde no ocurrió ningún fallecimiento y en donde no se han detectado secuelas a lo largo de la evolución.

Podemos concluir diciendo que en nuestro medio el SHU es poco frecuente, y cuando ocurre, cursa de forma leve.

Bibliografía

- Gasser C, Gauthier E, Steck A, Sebenmann RE y Dechslin R: Hamolytisch-uramische syndrome: Bilaterale nierenindefkrosen bei akuter erworbenen hamolytischen anamien. *Schweiz Med Wochenschr* 38:905-909, 1955.
- Remuzzi G: HUS and TTP: Variable expression of a single entity. *Kidney Int* 32:292-308, 1987.
- Kaplan BS y Proesmans W: The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants. *Semin Hematol* 24:148-160, 1987.
- Kaplan BS, Cleary TG y Obrig TG: Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndromes. *Pediatr* 4:276-283, 1990.
- Moake J: Haemolytic uraemic syndrome- Basic science. *Lancet* 343:393-397, 1994.
- Neild GH: Haemolytic uraemic syndrome in practice. *Lancet* 343:398-401, 1994.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo GE y Sojo ET: The hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 11:174-192, 1973.
- Lieberman E: Hemolytic uremic syndrome. *JPediatr* 80:1-16, 1972.
- Raghupathy P, Date A, Shastry JCM, Sudarsanam A y Jadhav MR: Acute renal failure in south-indian children: A ten year experience. *Ann Trop Paediatr* 1:39, 1981.
- Dolislager D y Tune B: The hemolytic uremic syndrome: Spectrum of severity and significance of prodrome. *Am J Dis Child* 132:55-58, 1978.
- Donckerwolcke RA, Kuljten RH, Tiodensha y Van Gool J: Haemolytic uraemic syndrome. *Paediatrician* 8:378, 1979.
- Ekberg M, Nilsson JM y Denneberg T: Coagulation studies in hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Med Scand* 196:373, 1974.
- Habib R, Mathieu H y Royer P: Le syndrome hemolytique et uremique de l'enfant: Aspects cliniques et anatomiques dans 27 observations. *Nephron* 4:139-172, 1967.
- Kibel MA y Barnard PJ: The haemolytic uraemic syndrome. A survey in Southem Africa. *S Afr Med J* 42:692, 1968.
- O'Regan S, Robitaille P, Mongeau JG y McLaughlin B: The hemolytic uremic syndrome associated with Echo 22 infection. *Clin Pediatr* 19:125-127, 1980.
- Rose PE, Enayat SM, Sunderland R, Short PR, Williams CE y Hill FGH: Abnormalities of Factor VIII related protein multimers in the haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 59:1135-1140, 1984.
- Spika JS, Parsons JE, Nordemberg D, Wells JG, Gunn RA y Blake PA: Hemolytic uremic syndrome and diarrhea associated with escherichia coli 0157:H7 in a day care center. *JPediatr* 109:287-291, 1986.
- Tarr PI y Hickman RO: Hemolytic uremic syndrome epidemiology: A population-based study in king county, Washington 1971-1980. *Pediatrics* 80:41-45, 1987.
- Martin DL, MacDonald KL, White KE, Soler JF y Osterholm MT: The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med* 323:1161-1167, 1990.
- Palomeque A, Pastor X, Molinero C, Rola A, Lior H, Douglas M y McLaine P: Síndrome hemolítico urémico. Valoración de factores clínicos y pronósticos. *An Esp Pediatr* 39:391-394, 1993.
- Rowe PC, Orrbine E, Ogborn M, Wells GA y Winther W: Epidemic escherichia coli 0157:H7 gastroenteritis and hemolytic uremic syndrome in a canadian inuit community: Intestinal illness in family members as a risk factor. *JPediatr* 124:21-26, 1994.
- Tarr PI, Neill MA, Allen J, Siccardi CJ, Watkins SL y Kickman RO: The increasing incidence of the hemolytic uremic syndrome in king county, Washington: Lack of evidence for ascertainment bias. *Am J Epidemiol* 129:583-586, 1989.
- Segler RL, Pavia AT, Christofferson RD y Milligan MN: Estudio poblacional de 20 años del síndrome hemolítico urémico postdiarreico en Utah. *Pediatrics* (ed. esp.) 38:25-30, 1994.
- Larke RPB, Preiksaitis J y Devine RD: Haemolytic uraemic syndrome: Evidence of multiple viral infections in a cluster of ten cases. *J Med Virol* 12:51, 1983.
- Trompeter RS, Schwartz R, Chantler C, Dilvon MG, Haycock GB, Kayr y Barrat TM: Haemolytic uraemic syndrome. An analysis of prognostic faetures. *Arch Dis Child* 58:101-105, 1983.
- Kaplan BS y De Chadarevian JP: Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 23:761-777, 1976.
- Van Wieringen PMV, Monnens LAH y Schretlen EDAM: Haemolytic uraemic syndrome. Epidemiological and clinical study. *Arch Dis Child* 49:432-437, 1974.
- Brasher C y Segler RL: The hemolytic uremic syndrome. *West J Med* 134:193-197, 1981.
- Barnard PJ y Kibel M: The haemolytic uraemic syndrome of infancy and childhood. *Cent Afr J Med* 11:4, 1965.
- Kaplan BS, Levin M y Chadarevian JP: Hemolytic uremic syndrome. En *Pediatric kidney disease*. Edited by Edelman CM, Bernstein J Meadow SR. Second edition. Boston 1992, pp 1383-1405.
- Bale JF, Brasher C y Segler RL: CNS manifestations of the hemolytic uremic syndrome. *Am J Dis Child* 134:869-872, 1980.
- Crisp DE, Segler RL, Bale JF y Thompson JA: Hemorrhagic cerebral infarction in the hemolytic uremic syndrome. *JPediatr* 99:273, 1981.
- Sheth KJ, Wilson AD y Haworth N: Cardiac Dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res* 18:129, 1984.
- Smith CD, Schuster SR y Gruppe WE: Hemolytic uremic syndrome. A diagnosis and therapeutic dilemma for the surgeon. *JPediatr Surg* 13:597-604, 1978.
- Stiegmann GU y Lilly JR: Surgical lesions of the colon in the hemolytic uremic syndrome. *Surgery* 85:357, 1979.
- Whittington PF, Friedman AL y Chesney RW: Gastrointestinal disease in the hemolytic uremic syndrome. *Gastroenterol* 76:728-733, 1979.
- Grodinsky S, Telmesani A, Robson WLM, Fick G y Scott RB: Gastrointestinal manifestations of hemolytic uremic syndrome: Recognition of pancreatitis. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 11:518-524, 1990.
- Liebhaver MI, Parker BR, Morton JA y Tune BM: Abdominal mass and colonic perforation in a case of the hemolytic uremic syndrome. *Am J Dis Child* 131:1168, 1977.
- Schwartz DL, Becker JM, So HB y Schneider KM: Segmental colonic gangrene: A surgical emergency in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 62:54-56, 1978.
- Berman W: The hemolytic uremic syndrome: Initial clinical presentation mimicking ulcerative colitis. *JPediatr* 81:275-278, 1972.
- Sawaf H, Sharp MJ y Yong KJ: Isquemic colitis and stricture after hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 61:315, 1978.
- Van Rhign A, Donckerwolcke RA, Kuyten R y Van der Heiden C: Liver damage in the hemolytic uremic syndrome. *Helv Paediatr Acta* 32:77-81, 1977.
- Burns JC, Berman ER, Fagre J, Shikes H y Lum GM: Pancreatic islet cell necrosis: Association with hemolytic uremic syndrome. *JPediatr* 100:582-584, 1982.

44. Andreoli SP y Bergstein JM: Development of insulin-dependent diabetes mellitus during the hemolytic uremic syndrome. *JPediatr* 100:541-545, 1982.
45. Andreoli SP y Bergstein JM: Acute rhabdomyolysis associated with hemolytic uremic syndrome. *JPediatr* 103:78-80, 1983.
- 45b. Siegler RL: Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *JPediatr* 125:511-518, 1994.
46. Bull BS, Rubenberg ML, Dacie JJ y Brain MC: Microangiopathic anemia: Mechanisms of red-cell fragmentation. In vitro studies. *Br JHaematol* 14:643-652, 1968.
47. O'Regan S y Rouseau E: Hemolytic uremic syndrome: Uraemic nephropathy superimposed on an acute glomerulopathy? An hypothesis. *Clin Nephrol* 30:207-210, 1988.
48. Walters MDS, Matthei IU, Kay R, Dillon MS y Barrat TM: The polymorphonuclear leucocyte count in childhood haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 3:130-134, 1989.
49. Robson WL, Leung AKC, Fick GH y McKenna AI: Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 62:296-299, 1992.
50. Powell HR, Rotemberg E, Williams AL y McCredie DA: Plasma renin activity in acute poststreptococcal glomerulonephritis and the haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 49:802-807, 1974.
51. Proesmans W, Vancauter A, Thus L y Lunen P: Plasma renin activity in haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 8:444-446, 1994.
52. Monnens L, Samwel-Mantinch M, Lestijo BJ y Munster PV: Serum immunoglobulin levels in the hemolytic uremic syndrome in children. *Acta Paediatr Belg* 33:157-161, 1980.
53. Drummond KN: Hemolytic uremic syndrome. Then and now. *N Engl JMed* 312:116-118, 1985.
54. López EL, Díaz L, Grinstein S, Devoto S, Mendilaharsu F, Murray BE, Ashkenazi S, Rubeslio E, Wolj M, Vázquez M, Turco M, Pickering LK y Cleary TG: Hemolytic uremic syndrome and diarrhea in Argentine children: The role of shiga-like toxins. *J Infect Dis* 160:469-475, 1989.
55. Cleary TG: Escherichia coli that causa hemolytic uremic syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 6:163-176, 1992.
56. Karmali MA, Petric M, Louie Sy Cheung R: Antigenic heterogeneity of escherichia coli verotoxins. *Lancet* 1:164-165, 1986.
57. Karmali MA, Steele BT, Petric M y Lim C: Sporadic cases of haemolytic uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin an cytotoxin-producing escherichia coli in stools. *Lancet* 1:619-620, 1983.
- 57a. Riley LW, Remis RS, Helgeson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, Herbert RJ, Olcott ES, Johnson LM, Hargrett NT, Blake PA y Cohen ML: Hemorrhagic colitis associated with a rare escherichia coli serotype. *N Engl JMed* 308:681-685, 1983.
58. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus G y Lior H: The association between idiopathic haemolytic uraemic syndrome and infection by verotoxin-producing escherichia coli. *J Infect Dis* 151:775-782, 1985.
59. Neill MA, Tarr PI, Clausen CR, Christie DL y Hickman RD: Escherichia coli 0157:H7 como patógeno predominante asociado con el síndrome hemolítico urémico: Un estudio prospectivo en la región noroccidental del Pacífico. *Pediatrics* (ed. esp.) 24:23-26, 1987.
60. Coad NAG, Marshall T, Rowe B y Taylor CM: Changes in the postenteropathic form of the hemolytic uremic syndrome in children. *Clin Nephrol* 35:10-16, 1991.
61. Wells JG, Davis BR y Wachsmuth IK: Laboratory investigation of hemorrhagic colitis outbreaks associated with a rare escherichia coli serotype. *J Clin Microbiol* 18:512-520, 1983.
62. Pai CH, Gordon R, Sims HV y Bryan LE: Sporadic cases of hemorrhagic colitis associated with escherichia coli 0157:H7. *Ann Intern Med* 101:738, 1984.
63. Gransden WR, Damn Sy Anderson JD: Verocitotoxin-producing escherichia coli 0157:H7 and diarrhea (carta). *Ann Intern Med* 103:160, 1985.
64. Ostroff SM, Griffin PM y Tauxe RV: A statewide outbreak of escherichia coli 0157:H7 infections in Washington state. *Am J Epidemiol* 132:239-247, 1990.
65. Belongia EA, Osterholm MT, Soler JF, Ammend DA, Braun JE y MacDonald KL: Transmission of escherichia coli 0157:H7 infection in Minnesota child day-care facilities. *JAMA* 269:883-888, 1993.
66. Seriwatana J, Brown JE, Echeberría P, Taylor DN, Suthienkul O y Newlan JW: DNA probes to identify shiga-like toxin I and II producing enteric bacterial pathogens isolated from patients with diarrhea in Thailand. *J Clin Microbiol* 26:1614-1615, 1988.
67. Koster F, Levin J, Walker L, Tung KSK, Gilman RH, Rahaman M, Majid MA, Islam Sy Williams RC: Hemolytic uremic syndrome after shigellosis: Relation to endotoxemia and circulating immune complexes. *N Engl JMed* 298:927-933, 1978.
68. Raghupathy P, Date A, Shastry JCM, Sudarsanam A y Jadhav MR: Hemolytic uremic syndrome complicating shigella dysentery in South Indian children. *Br Med J* 1:1518-1521, 1978.
69. Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A y Vasudev AS: Hemolytic uremic syndrome in children in Northern India. *Pediatr Nephrol* 5:284-288, 1991.
70. Badami KG, Srivastava RN, Kumar R y Saraya AK: Disseminated intravascular coagulation in post-dysenteric haemolytic uraemic syndrome complicating bacillary dysentery. *J Paediatr* 133:1-16, 1981.
71. Obring TG: Pathogenesis of shiga-toxin (verotoxin) induced endothelial cell injury. En Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL, eds. *Hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura*. New York: Marcel Dekker, 1992, 405-419.
72. Lindberg AA, Brown JE, Stromberg N, Westling-Ryd M, Schuztze JE y Karlsson KA: Identification of the carbohydrate receptor for shiga toxin produced by shigella dysenteriae tipe I. *J Biol Chem* 1987, 262, 1779-1785.
73. Boyd B y Ligwood C: Verotoxin receptor glycolipid in human renal tissue. *Nephron* 51:207-210, 1989.
74. Stemmerman MB: Vascular intimal components: Precursors of thrombosis. *Prog Hemost Thromb* 2:1-47, 1974.
75. Danon D y Skutelski E: Endothelial surface charge and its possible relationship to thrombogenesis. *Ann Ny Acad Sci* 275:47-63, 1976.
76. Esmon CT: Protein-C: Biochemistry, physiology and clinical implications. *Blood* 62:1155-1158, 1983.
77. Moncada S: Prostacyclin and thromboxane A₂ in the regulation of platelet-vascular interactions. In *Hemostasis, prostaglandins and renal disease*. Edited by Remuzzi G, Mella G, De Gaetano G. New York, Raven Press 1980, pp. 175-188.
78. Loskutoff DJ: The fibrinolytic system of cultured endothelial cells: Deciphering the balance between plasminogen activation and inhibition. In *Procces in fibrinolysis*. Edited by Davidson JF, Donati MB, Coccheri S. New York, Churchill Livingstone 1985, pp. 15-22.
79. Levin EG: Latent tissue plasminogen activator produced by human endothelial cells in culture: Evidence for an Enzyme-Inhibitor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:6804-6808, 1983.
80. Sixma JJ: *Role of blood vessel platelet and coagulation interactions in haemostasis and thrombosis*. Edited by Blom AL, Thomas DP. Churchill Livingstone, pp. 252-267, 1981.
81. Cleary TG: Cytotoxin producing E. Coli and the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 35:485-501, 1988.

82. Karmali MA: The association of verotoxins and the classical hemolytic uremic syndrome. En Kaplan BS, Trompeter RS, Moake J. eds. *Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura*. New York: Marcel Dekker 1992, 199-212.
83. Moake J, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco L y Hellums J: Involvement of large plasma Von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 78:1456-1461, 1986.
84. Van de Kar NCAJ, Monnens LAH, Karmali MA y Van Hinsbergh VWM: Tumor necrosis factor and interleukin-1 induce expression of the verocytotoxin receptor globotriaosylceramide on human endothelial cells: Implication for the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 80:2755-2764, 1992.
85. Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MG y Barrat TM: Interleukin-8 and polymorphonuclear leucocyte activation in hemolytic uremic syndrome of childhood. *Kidney Int* 42:951-956, 1992.
86. Noris M, Benigni A y Siegler R: Renal prostacyclin biosynthesis is reduced in children with hemolytic uremic syndrome in context of systemic platelet activation. *Am J Kidney Dis* 20:144-149, 1992.
87. Bergstein JM, Kuederli U y Bang NU: Plasma inhibitor of glomerular fibrinolysis in the hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* 73:322-327, 1982.
88. Benigni A, Boccardo P, Noris M, Remuzzi G y Siegler R: Urinary excretion of platelet-activating factor in haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 339:835-836, 1992.
89. Segler RL, Edwin SS, Christofferson RD y Mitchell MD: Endothelin in the urine of children with the hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 88:1063-1066, 1991.
90. Kaplan BS y Thomson PD: Hyperuricemia in the hemolytic uremic syndrome. *Am J Dis Child* 130:854-856, 1976.
91. Wick TM, Moake J, Udden MM y McIntire LV: Unusually large VonWillebrand factor multimers preferentially promote young sickle and non-sickle young erythrocyte adhesion to endothelial cells. *Am J Hematol* 42:284-292, 1993.
92. Sugihara K, Sugihara T, Mohandas N y Hebbel RP: Trombospondin mediates adherence of CD36 sickle reticulocytes to endothelial cells. *Blood* 80:2634-2642, 1992.
93. Avalos JS, Vitacco M, Molinas F, Peñalver J y Gianantonio C: Coagulation studies in the hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 76:538-548, 1970.
94. Lanzkowsky P y McCrory W: Disseminated intravascular coagulation as possible factor in the pathogenesis of thrombotic microangiopathy (hemolytic uremic syndrome). *J Pediatr* 7:460, 1967.
95. Kisker CT y Rush RA: Absence of intravascular coagulation in the hemolytic uremic syndrome. *Am J Dis Child* 129:223-226, 1975.
96. Katz J, Krawitz S, Sacks DU, Levin SE, Thomson P, Levin Jy Metz J Platelet erithrocyte and fibrinogen kinetics in the hemolytic-uremic syndrome of infancy. *J Pediatr* 83:739-748, 1973.
97. Monnens L, Van Aken W y De Jong M: Active intravascular coagulation in the epidemic form of hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 17:284-287, 1982.
98. Novak RW, Martin CR y Orsini EN: Hemolytic uremic syndrome and T-cryptantigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci: An emerging problem? *Pediatr Pathol* 1:409-413, 1983.
99. McGraw ME, Lendon M, Stevens RF, Postlethwaite RJ y Taylor CM: Haemolytic uraemic syndrome and the Thomsen Friedenreich antigen. *Pediatr Nephrol* 3:135-139, 1989.
100. Fong JSG, De Chadarevian JP y Kaplan BS: Hemolytic uremic syndrome: current concepts and managements. *Pediatr Clin North Am* 29:835-856, 1982.
101. Kaplan BS, Chesney RW y Drummond KN: Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med* 292:1090-1093, 1975.
102. Farr MJ, Roberts S, Morley AR, Dewar TJ, Roberts BF y Uldall PR: The hemolytic uremic syndrome: A family study. *Am J Med* 44:161-188, 1975.
103. Hogewing BL, De la Rivière GB y Van Es LA: Familial occurrence of the hemolytic uraemic syndrome. *Arch Med Scand* 207:73-77, 1980.
104. Murgu AJ: Thrombotic microangiopathy in the cancer patients including those induced by chemo-therapeutic agents. *Semin Hematol* 24:161-177, 1987.
105. Rabadi SJ, Khandekar JD y Miller HJ: Mitomycin induced hemolytic uremic syndrome: Case presentation and review of the literature. *Cancer Treat Rep* 66:1244-1247, 1982.
106. Atkinson K, Biggs JC, Hayes J, Falston M, Dodds AJ, Concannon AJ y Naid OO: Cyclosporin A associated nephrotoxicity in the first 100 days after allogeneic bone marrow transplantation: Three distinct syndromes. *Br J Haematol* 54:59-67, 1983.
107. Gottschall J, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K y Aster RH: Quinine induced immune thrombocytopenia associated with hemolytic uremic syndrome: A new clinical entity. *Blood* 77:306-310, 1991.
108. Loomis LJ, Arosen AJ, Rudinsky R y Spargo BH: Hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation: A case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 14:324-328, 1989.
109. Loirat C, Sonsino E, Moreno AU, Pillion G, Mercier JC, Beaufilet F y Mathieu H: Hemolytic uremic syndrome: An analysis of the natural history and prognostic features. *Acta Paediatr Scand* 73:505-514, 1984.
110. Chadarevian JP de y Kaplan BS: Hemolytic uremic syndrome of childhood. *Perspect Pediatr Pathol* 4:465-502, 1978.
111. Habib R, Levy M, Gagnadoux MF y Broyer M: Prognosis of the hemolytic uremic syndrome in children. *Adv Nephrol* 11:99-128, 1982.
112. Kaplan BS, Katz J, Lurie A, Krawitz S y Path FF: An Analysis of the results of therapy in 67 cases of the hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 78:420-425, 1971.
113. Grunfeld B, Giménez M y Liapchuc S: Systemic hypertension an plasma renin activity in children with the hemolytic uremic syndrome. *Int J Pediatr Nephrol* 3:211-214, 1982.
114. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A, Facchin P, Franchini F, Gusmano R, Pavanello L, Perfumo F y Remuzzi G: Plasma infusion for hemolytic uremic syndrome in children: Results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr* 112:284, 1988.
115. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P y Fermanian J: Treatment of childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomised controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2:279, 1988.
116. Robson WLM, Fick GH, Jdavji T y Leung KC: The use of intravenous gammaglobulin in the treatment of typical hemolytic syndrome. *Pediatr Nephrol* 5:289-292, 1991.
117. Misiani R, Apiani AC, Edefonti A, Gotti E, Bettinelli A, Giani M, Rossi E, Remuzzi G y Mecca G: Haemolytic uraemic syndrome: Therapeutic effect of plasma infusion. *Br Med J* 285:1304-1306, 1982.
118. Robson WLM y Leung AKC: The successful treatment of atypical hemolytic uremic syndrome with plasmapheresis. *Clin Nephrol* 35:119-122, 1991.
119. Gianviti A, Perna A, Caringella A, Edefonti A, Penza R, Remuzzi G y Rizzoni G: Plasma exchange in children with hemolytic uremic syndrome at risk of poor outcome. *Am J Kidney Dis* 22:264-266, 1993.