

Síndrome hemolítico urémico recidivante

J. M. LOPEZ GOMEZ, F. GOMEZ CAMPDERA, A. LUQUE, E. NIEMBRO*, M. J. CANALS y M. A. RENGEL.

Sección de Nefrología Pediátrica.
Servicio de Anatomía Patológica*.
Hospital Provincial. Madrid.

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña con un síndrome hemolítico urémico recidivante que cursó con tres brotes clínicos en un período de dos años. En los dos primeros presentó una buena evolución. La histología del primer brote se correspondió con unos mínimos cambios glomerulares, mientras que en el último brote y período evolutivo posterior los hallazgos histológicos mostraron unos cambios predominantemente vasculares, que le hicieron evolucionar clínicamente hacia la insuficiencia renal, siendo incluida en un programa de hemodiálisis periódica.

Palabras clave: Síndrome hemolítico urémico.

SUMMARY

The case of a four years-old girl with a recurrent hemolytic-uremic syndrome is presented. She had three recurrent episodes within two years. During the first two attacks, the evolution was good. The histology in the initial episode showed minimal change glomerular lesions, while the third relapse and the following period was characterized by severe vascular lesions that led to chronic renal failure and required maintenance hemodialysis treatment.

Key words: Hemolytic uremic syndrome.

INTRODUCCION

El síndrome hemolítico urémico (SHU), descrito por GASSER¹ por primera vez, se caracteriza por la aparición brusca y simultánea de insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica. Aunque su primera descripción estaba referida a un grupo de 5 niños, posteriormente han sido numerosas las publicaciones que lo han descrito en adultos²⁻⁵, desencadenado por distintas causas y mediado por mecanismos patogénicos que no están completamente esclarecidos⁶⁻⁸.

El SHU es más frecuente en la infancia y suele producirse después de una infección de vías respiratorias altas o más frecuentemente, de un episodio de gastroenteritis⁹⁻¹². Sin embargo, existen algunas formas evolutivas con ciertas peculiaridades. Así, se han descrito algunos casos de SHU en familias cuya transmisión parece ser autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresión variable^{8,13-16}, SHU asociado a embarazo^{2,3} y SHU recidivante (SHUR)¹⁶⁻¹⁹.

El propósito de este trabajo es mostrar un caso de SHUR en una niña de corta edad y comentar algunas de las características de su mala evolución clínica hasta llegar a la insuficiencia renal terminal, siendo incluida en un programa de hemodiálisis periódica.

CASO CLINICO

Niña de 4 años de edad, sin antecedentes previos personales o familiares de interés, que ingresó en nuestro Hospital en mayo de 1978. Tras un episodio infeccioso faringoamigdal, desarrolló un cuadro de fatiga, púrpura, vómitos, hematuria, oligoanuria y alteración del estado general. En la exploración destacaban palidez, ictericia, ligeros edemas y hepatomegalia de 2 centímetros. En el momento del ingreso, la tensión arterial (TA) era normal. La analítica inicial mostró un hematocrito de 27 %, recuento de plaquetas 21.000/mm³, BUN 70, creatinina 2,25, ácido úrico 11, C³ 59 (normal 70-114), C⁴ 47,8 (normal 32-53) y colemia 4,7 mg/dl. Los PDF estaban ligeramente elevados en sangre y orina. En orina tenía una proteinuria de 4,5 g/24 horas. El examen de sangre periférica presentaba anisocitosis y punteado basófilo de los hematíes.

La paciente fue tratada con heparina y transfusiones, siendo dada de alta 13 días después, con un hematocrito de 36 %, recuento de plaquetas y niveles de BUN y creatinina normales. Un mes más tarde se realizó una biopsia renal, en la que se contabilizaron una treintena de glomérulos que mostraban una arquitectura general conservada y aspecto superponible en todos ellos. El hallazgo más destacable era una moderada proliferación de elementos y matriz mesangiales (Fig. 1) con indemnidad de vasos e intersticio. Con inmunofluorescencia directa sólo se puso de manifiesto una ligera fijación de C³ a nivel de algunos capilares preglomerulares.

La paciente permaneció asintomática hasta agosto de 1979, en que fue readmitida en el Hospital con un cuadro clínico simi-



Fig. 1.—Glomerulos con moderado incremento de su matriz mesangial sin lesión en la basal de sus capilares. Arteriola aferente normal (PAS \times 200).



Fig. 2.—Arteriola preglomerular con marcada estenosis de su luz por tumefacción subintimal (PAS \times 500).

lar al del ingreso anterior. La TA era de 105/45 mmHg y no presentaba hepatomegalia ni edemas. Los datos de laboratorio demostraron de nuevo una intensa anemia, trombopenia, ligera insuficiencia renal y alteraciones en la morfología de los hematíes. Sin embargo, en esta ocasión las determinaciones de PDF en sangre y orina, colemia y C'3 fueron normales. Fue tratada únicamente con transfusiones y dada de alta 11 días después del ingreso con normalidad absoluta clínica y analítica.

El tercer episodio sucedió 9 meses más tarde, en mayo de 1980. Tras una infección de garganta, a la que siguió un cuadro de vómitos y dolor abdominal de 3 días de duración, comenzó con hematemesis y melenas, motivo por el que acudió otra vez al Hospital. Posteriormente, aparecieron una intensa palidez, púrpura, ictericia, oligoanuria, hematuria y edemas palpebrales. La TA era normal. Tras su ingreso empeoró progresivamente, siendo precisas varias transfusiones. Los datos analíticos demostraron, además de anemia, trombopenia e insuficiencia renal, una fibrinógeno de 150, PDF séricos superiores a 40, colemia 2,2, C'3 50 y C'4 38 mg/dl., con proteinuria de 36,9 g/día, con hipoproteinemia e hipoalbuminemia. El estudio morfológico de hematíes demostró anisocitosis, poiquilocitosis y esquistocitosis.

Se inició tratamiento con heparina que no modificó su mala evolución. Dos semanas después del ingreso la paciente estaba en una situación de oliguria persistente y con TA de 140/100 mmHg. En esta situación se comenzó con diálisis peritoneal y tratamiento con hipotensores. Después de 25 días la paciente fue dada de alta con los siguientes parámetros: hematócrito 31 %, hemoglobina 10,3 g/dl., recuento de plaquetas 200.000/mm³, BUN 40, creatinina 1,0 mg/dl., TA de 130/90 mmHg y diuresis de 600 c.c./24 horas.

Una biopsia renal fue realizada a los 30 días de la hospitalización. En el material obtenido se contabilizaron un total de 14 glomerulos caracterizados por un aumento de su matriz mesangial, con ligero aumento de su celularidad y depósitos claros subendoteliales que disminuían la luz del capilar glomerular. Las arterias preglomerulares y aferente presentaban una disminución de su luz con una intima edematosa y tumefacta, a lo que se añadía, a nivel de una arteria interlobulillar, la presencia de material fucsínófilo y positivo para la tinción con el ácido periódico de Schiff que ocluía su luz (Fig. 2). Con inmunofluorescencia se evidenciaron depósitos granulares escasos de IgM a nivel glomerular y de C'3 a nivel vascular.

En agosto de 1980, después de un episodio de faringoamigdalitis, comenzó con hematuria a la que siguieron una acentuación de su anemia (hemoglobina: 8,4 g/dl. y hematócrito 31 %), rash petequial, oliguria y edemas. En sangre presentaba un BUN de 82 y una creatinina de 4,3 mg/dl., el recuento de plaquetas fue de 220.000/mm³ y los niveles de PDF y fibrinógeno

fueron normales. Diez días después del ingreso se inició tratamiento con diálisis peritoneal. La evolución posterior se caracterizó por una malignización de la TA cuyos niveles diastólicos fueron superiores a 120 mmHg, a pesar de la asociación de altas dosis de hipotensores. El estado general empeoró notablemente desarrollando en alguna ocasión episodios de insuficiencia cardíaca. El 6-9-1980 se realizó una fistula arteriovenosa interna y 2 semanas más tarde se incluyó en programa de hemodiálisis periódica. A pesar de las altas dosis de hipotensores continuó con hipertensión arterial refractaria al tratamiento, dando lugar a varios cuadros de edema agudo pulmonar. El 9-10-1980 se realizó nefrectomía bilateral. Posteriormente la TA se normalizó, continuando bajo tratamiento con hemodiálisis, con gran mejoría de su situación general.

La pieza de nefrectomía fue estudiada histológicamente, apreciándose una intensa afectación vascular con compromiso de arterias interlobulares, arciformes e interlobulillares (Fig. 3), caracterizada por una fibrosis intimal concéntrica que disminuía notablemente la luz arterial. Las arteriolas de menor calibre presentaban una gran tumefacción subendotelial con rechazo del endotelio y obliteración de su luz. Los glomerulos mostraban lesiones isquémicas de intensidad variable, presentándose algunos con aspecto pseudoquístico, mientras que el resto estaba caracterizado por una proliferación mesangial con presencia de depósitos claros subendoteliales que les daba un aspecto de doble contorno. El fragmento dedicado para inmunofluorescencia mostró fijación de fibrinógeno e IgM con patrón similar a nivel de los vasos arteriales en todos sus niveles, así como en glomerulos en situación subendotelial. Depósitos de antisuero anti-C'3 fueron también encontrados abundantemente en todos los vasos.



Fig. 3.—Panorámica de la corteza renal con afectación arterial difusa a nivel de arteriolas arciformes e interlobulillares. Las caracteriza una endarteritis fibrosa severa más llamativa en el cuadro derecho (Plata-Metenamina \times 65, \times 130).

DISCUSION

El SHU es una de las principales causas de la insuficiencia renal aguda en la infancia, especialmente en el lactante²⁰. Aunque la forma más frecuente de presentación es el brote aislado, se han descrito algunos casos de SHUR¹⁶⁻¹⁹. La rareza de este cuadro ha conducido a algunos autores a considerarlo con entidad propia^{17,18}. KAPLAN¹⁹ demostró que el SHUR no presentaba diferencias en sus características clínicas con respecto a la forma clásica del SHU, en cambio la mortalidad o evolución hacia la insuficiencia renal crónica era más elevada.

En el caso que presentamos el cuadro inicial, como los brotes posteriores, tienen un comienzo estacional —primavera-verano—, con un pródomo caracterizado por un cuadro febril seguido de anemia hemolítica microangiopática, trombopenia y fracaso renal oligúrico. La ausencia de síntomas gastrointestinales en el pródomo de la enfermedad de la paciente coincide con la mayoría de los casos de SHUR descritos en la literatura¹⁷⁻¹⁹. En todos los brotes aparecieron manifestaciones hemorrágicas con distinta intensidad en forma de hematuria, cuadro purpúrico, hematemesis y melenas, pero en cambio no se encontraron alteraciones neurológicas que han sido relacionadas con peor pronóstico, aunque en niños más pequeños²². La marcada hiperuricemia, desproporcionada con la severidad de la insuficiencia renal, puede estar relacionada con la destrucción aguda de hematies²³, lo mismo que el incremento de la colemia, aunque no se descarta una posible participación de daño hepatocelular¹². Los niveles de C'3 estaban disminuidos en dos brotes de los tres en que se determinó, manteniéndose el C'4 dentro de cifras normales. Estos hallazgos son similares a los descritos por algunos autores²⁴⁻²⁶ que tratan de relacionarlos con una activación del C' por la vía alterna. No obstante, otros autores han señalado que el descenso de C'3 puede observarse en la fase aguda del SHU siendo desconocida su verdadera causa²⁷. En nuestra paciente la hipocomplementemia coincidió en los dos brotes con proteinuria importante, no habiéndose podido demostrar las posibles pérdidas por orina.

La paciente se recuperó completamente después de los dos primeros episodios aunque había presentado evidencias analíticas de coagulación intravascular diseminada, hecho poco frecuente descrito sólo en casos aislados¹⁷⁻¹⁹. En cambio la evolución que siguió después del tercer brote fue progresivamente hacia la insuficiencia renal crónica acelerada a raíz de un nuevo episodio de infección faringoamigdal, que en principio se interpretó como una nueva recurrencia del SHU, pero que en realidad parecía tratarse de una agudización de la evolución de la hipertensión arterial no controlada y secundaria a las lesiones vasculares encontradas en el estudio morfológico. En este sentido, cabe señalar que desde el tercer brote no se objetivó trombopenia.

No han sido descritas características especiales iniciales en el SHU que puedan señalar un verdadero pronós-

tico. Sólo el estudio histológico podrá establecer la severidad del cuadro. La presencia de alteraciones glomerulares predominantes es más frecuente en los niños de menor edad y se acompaña en general de buen pronóstico. En cambio, la afectación predominantemente vascular es más propia de adultos y niños con edades más avanzadas y su pronóstico es mucho peor²⁷. En nuestro caso los dos primeros episodios pueden considerarse dentro del grupo con lesiones predominantemente glomerulares, como se demuestra en el primer estudio histológico en el que se encontró una mínima afectación glomerular, hecho previamente señalado por COURTECUISE¹⁶ que describió cinco niños pertenecientes a tres familias, todos ellos con varios episodios de SHU y en los que la histología mostraba unos glomérulos completamente normales o con discreta afectación mesangial. En el caso que presentamos la evolución clínica fue buena y su recuperación completa.

No obstante, a partir del tercer brote la afectación vascular comienza a acentuarse, la paciente se hace hipertensa y se inicia la evolución hacia la insuficiencia renal a medida que progresa la lesión vascular, hecho que queda demostrado en la histología de la segunda biopsia y en la pieza de nefrectomía (Figs. 2 y 3).

En la fase inicial del tercer brote la paciente estaba normotensa, situación que se mantuvo cuando se realizó la segunda biopsia renal. El estudio histológico mostró una afectación vascular importante y pocos días después desarrolló una hipertensión arterial evolutiva de muy difícil control. La secuencia de estos acontecimientos sugiere que la lesión vascular es previa a la aparición de la hipertensión arterial, pudiendo ser la causante de la misma. Estos datos apoyan la hipótesis de que el daño vascular, secundario a diversos factores todavía no esclarecidos²⁸, podría ser la lesión inicial del SHU.

La anemia hemolítica microangiopática se correlacionó con la intensidad de las lesiones vasculares. Interpretamos la crisis hemolítica del primer brote como secundaria a lesiones en los capilares glomerulares, resueltas en el período de tiempo que medió entre el comienzo del cuadro clínico y la realización de la biopsia, momento en el que la paciente no estaba anemizada.

La evolución de los distintos brotes no parece haber sido modificada por el uso de anticoagulantes, hecho que se muestra de acuerdo con la experiencia en niños de gran número de autores⁹⁻¹². El éxito del tratamiento parece residir en el manejo conservador de la enfermedad incluyendo la diálisis precozmente^{6-8,20}.

BIBLIOGRAFIA

1. GASSER, V. C.; GAUTIER, E.; STECK, A.; SIEBENMAN, R. E., y OECHSLIN, R.: «Haemolisch urämische syndrome: Bilaterale nierenrindennekrosen bejakuten erworbenen hamolytischen anamien». *Schweiz. Med. Wschr.*, 85: 905-9, 1955.
2. NISSENSON, A. R.; KRUMLOVSKY, F. A., y DEL GRECO, F.: «Postpartum hemolytic uremic syndrome». *J.A.M.A.*, 242: 173-5, 1979.

3. SEGONDS, A.; LOURADOUR, N.; SUC, J. M., y ÖRFILA, C.: «Postpartum hemolytic uremic syndrome: a study of three cases with a review of the literature». *Clin. Nephrol.*, 12: 229-42, 1979.
4. FINKELSTEIN, F. P.; KASHGARIAN, M., y HAYSLETT, J. P.: «Clinical spectrum of postpartum renal failure». *Am. J. Med.*, 57: 649-54, 1974.
5. MOREL-MAROGER, L.: «Adult hemolytic-uremic syndrome». *Kidney Intern.*, 18: 125-34, 1980.
6. KAPLAN, B. S.; YHOMPSON, P. C., y DE CHADAVERIAN, J. P.: «The hemolytic-uremic syndrome». *Pediat. Clin. N. Am.*, 23: 761-77, 1976.
7. PAULS, A., y SCHAEFER, K.: «The hemolytic-uremic syndrome». *Contr. Nephrol.*, vol. 23, pp. 220-230. Karger, Basel, 1980.
8. GOLDSTEIN, M. H.; CHURG, J.; STRAUSS, L., y GRIBETZ, D.: «Hemolytic-uremic syndrome». *Nephron.*, 23: 263-72, 1979.
9. MATHIEU, H.; LECLERC, F.; HABIB, R., y ROYER, P.: «Etude clinique et biologique de 37 observations de syndrome hemolytique et uremique». *Arch. Franc. Ped.*, 26: 369-90, 1969.
10. GIANANTONIO, C. A.; VITACCO, M.; MENDELHARZU, F., y RUTTY, A.: «Acute renal failure in infancy and childhood. Clinical course and treatment in 41 patients». *J. Pediat.*, 61: 660-78, 1962.
11. HAMMOND, D., y LIEBERMAN, E.: «The hemolytic uremic syndrome». *Arch. Intern. Med.*, 126: 816-22, 1970.
12. LIEBERMAN, E.: «Hemolytic-uremic syndrome». *J. Pediat.*, 80: 1-16, 1972.
13. FARR, M. J.; ROBERTS, S.; MORLEY, A. R.; DEWAR, P. J.; ROBERTS, D. F., y ULDALE, P. R.: «The haemolytic uraemic syndrome. A family study». *Q. J. Med.*, 44: 161-88, 1975.
14. KAPLAN, B. S.; CHESNEY, R. W., y DRUMMOND, K. N.: «Hemolytic uremic syndrome in families». *N. Engl. J. Med.*, 292: 1090-3, 1975.
15. HELLMAN, R. M.; JACKSON, D. V., y BUSS, D. H.: «Thrombotic Thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome in HLA-identical siblings». *Ann. Intern. Med.*, 93: 283-4, 1980.
16. COURTECUISSSE, V.; DOMMERGUES, J. P.; RIVRON, J., y CHAON, P.: «Syndrome hemolitique et uremique familial avec biopsie renale normale». *Arch. Franc. Péd.*, 32: 749-755, 1975.
17. OLGAARD, K.; MADSEN, S., y JACOBSEN, S. V.: «Recurrent attacks of hemolytic anemia, thrombocytopenia and uremia-hemolytic uremic syndrome?». *Acta. Med. Scand.*, 196: 541-3, 1974.
18. DRUKKER, A.; WINTERBORN, M.; BENNETT, B.; CHURG, J.; SPITZER, A., y GREIFER, I.: «Recurrent hemolytic-uremic syndrome: a case report». *Clin. Nephrol.*, 4: 68-72, 1975.
19. KAPLAN, B. S.: «Hemolytic uremic syndrome with recurrent episodes: an important subset». *Clin. Nephrol.*, 8: 495-8, 1977.
20. ROYER, P.; HABIB, R.; MATHIEU, H., y BROYER, M.: «Syndrome hemolytique et uremique». *Nephrologie Pediatrique*, 2.^a edition, p. 239. Flammarion Medecine-Sciences. Paris, 1975.
21. HABIB, R.; LEVY, M.; GAGNADOUX, M. F., y BROYER, M.: «Le pronostic du syndrome hemolytique et uremique chez l'enfant». En *Actualites Nephrologiques*. Hôpital Necker. Flammarion, pp. 245-269. Paris, 1981.
22. BALE, J. F.; BRASHER, C., y SIEGLER, R. L.: «CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. Relationship to metabolic alterations and prognosis». *Am. J. Child.*, 134: 869-72, 1980.
23. KAPLAN, B. S., y THOMSON, P. D.: «Hyperuricemia in the hemolytic-uremic syndrome». *Am. J. Dis. Child.*, 130: 854-6, 1976.
24. KAPLAN, B. S.; THOMSON, P. D., y MACNAB, G. M.: «Serum-complement levels in haemolytic-uremic syndrome». *Lancet*, 2: 1505-6, 1973.
25. MONNENS, L.; HENDRICKX, G.; VAN WIERINGEN, P., y VAN MUNSTER, P.: «Serum complement levels in haemolytic-uraemic syndrome». *Lancet*, 2: 294, 1974.
26. GONZALO, A.; MAMPASO, F.; GALLEGU, N.; BELLAS, C.; SEGUI, J., y ORTUÑO, J.: «Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and deposits of IgM and C₃ in the involved renal tissue». *Clin. Nephrol.*, 16: 193-199, 1981.
27. HOWARD, R. J.; MAUER, S.; MILLER, K.; SIMMONS, R. L., y NAJARIAN, J. S.: «Biopsy proven recurrence of hemolytic uremic syndrome (HUS) early after kidney transplantation with a favorable outcome». *Kidney Intern.* (abstract), 10: 544, 1976.
28. BRAIN, M. C.; BAKER, L. R. I.; McBRIDE, J. A.; RUBENBERG, M. L., y DACIE, J. V.: «Treatment of patients with microangiopathic haemolytic anaemia with heparin». *Brit. J. Haemat.*, 15: 603-21, 1968.

AGRADECIMIENTO

Queremos dejar constancia de nuestro agradecimiento a la señorita Juana Valladolid Moya por su labor en la mecanografía del presente manuscrito.