

Síndrome hemolítico urémico: análisis clínico y pronóstico de 28 casos

M. D. Sánchez Díaz *, P. Martínez Onsurbe **, M. Larrauri *, M. L. Picazo ** y M. Navarro *
Residencia Sanitaria La Paz. Madrid.

* Servicio de Nefrología Infantil. ** Servicio de Anatomía Patológica.

RESUMEN

Se analiza la evolución de 28 casos de síndrome hemolítico urémico (SHU), 17 varones y 11 hembras, ingresados entre 1976-85, de edad entre tres meses y cuatro años (\bar{x} = veinte meses), exceptuando un caso de once años. Todos presentaron período prodrómico, con duración media de seis días, cursando con alteraciones gastrointestinales el 78 %, respiratorias el 11 % y ambas el 11 %. En todos hubo disminución del filtrado glomerular (FG), hipostenuria y alteraciones del sedimento urinario. Apareció oligoanuria en el 79 %, con duración media de once días, acidosis metabólica en el 54 % e hipertensión arterial (HTA) en el 86 %. Se presentaron complicaciones neurológicas en el 61 % y hemorragia digestiva en el 46 %. Se practicó diálisis peritoneal en 22 (79 %) durante dos a veintidós días (\bar{x} = nueve días), administración de anticoagulantes, antiagregantes y/o fibrinolíticos en once y perfusión de plasma en diez. La mortalidad global fue del 18 % (todos en la fase aguda), con una marcada diferencia entre los períodos 1976-78 (80 %) y 1979-85 (4 %). El estudio anatomopatológico, practicado en seis casos, mostró necrosis cortical en dos y microangiopatía trombótica (MAT) glomerular en cuatro. La inmunofluorescencia (IF), realizada en dos casos, mostró depósitos de fibrinógeno e IgM en uno.

Se siguió la evolución de los 23 supervivientes entre nueve meses y seis años (\bar{x} = treinta y un meses). Todos normalizaron el FG (\bar{x} = veintisiete días), la capacidad de concentración (\bar{x} = siete meses), la acidosis metabólica (\bar{x} = 3,5 meses) y la TA (\bar{x} = dos meses). Persisten ligeras alteraciones del sedimento urinario en el 43 % y secuelas neurológicas en el 9 %.

Estos datos enfatizan que el SHU es una enfermedad aguda y severa con pronóstico generalmente favorable, pero se necesita un seguimiento muy largo (más de veinte años) para verificar estos hechos.

Palabras clave: **Síndrome hemolítico urémico. Microangiopatía trombótica. Insuficiencia renal.**

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: CLINICAL AND PROGNOSTIC ANALYSIS

SUMMARY

A review was made of experience between 1976-1985 with 28 children, 17 boys and 11 girls, who had Hemolytic Uremic Syndrome (HUS). The age at onset

Recibido: 17-IX-86.
En versión definitiva: 19-I-87.
Aceptado: 10-III-87.

Correspondencia: Dra. D.^a Mercedes Navarro Torres
Servicio de Patología Infantil
y Hospital Infantil La Paz.
P.^o de la Castellana, 261
28046 Madrid.

was between 3 months and 4 years (mean 20 months) excepting one 11 years old girl. All of the children had a prodromal phase (mean time 6 days) characterized by digestive disorders (78 %), respiratory disease (11 %) or both (11 %). Acute renal failure and hematuria were present in all of them; oligoanuria in 79 % with a mean time of 11 days. Metabolic acidosis and systemic hypertension were present in 54 % and 86 % respectively. Acute neurological complications appeared in 61 % and gut bleeding in 46 %. Treatment with peritoneal dialysis was required by 22 children (79%) between 2 to 21 days (mean 9 days); 11 received heparin, platelet aggregation inhibitors and/or fibrinolytic treatment and in 10 plasma was infused. Five children died during the acute disease (18 % mortality); a remarkable difference was observed during the period 1976-78 (80 % mortality rate) and 1979-85 (4 % mortality rate). Pathological study was performed in 6 cases (5 necropsies and 1 biopsy) showing diffuse cortical necrosis in two cases and glomerular thrombotic microangiopathy in the other 4. Immunofluorescence studies, made in two cases, showed glomerular deposition of IgM and fibrinogen in one case.

The 23 cases who survive were followed-up for between 9 months and 6 years (mean 31 months). All of them achieved normal glomerular filtration rate (mean time 27 days) and maximal urinary capacity to concentrate the urine (mean time 7 months). Normality of blood pressure and recovery from metabolic acidosis were found in all cases after a mean time of 2 and 3.5 months respectively. Microscopic hematuria and slight proteinuria (less than 0.5 gr/24 h) were still present in 43 %. Persistent neurological anomalies were also present in 9 %.

These findings emphasize the fact that HUS is an acute severe disease with a generally favorable prognosis and a high proportion of cases who recover steady normal function, but very long follow-up (more than 20 years) is needed to verify these facts.

Key words: **Hemolytic uremic syndrome. Thrombotic microangiopathy. Renal failure.**

Introducción

El síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracteriza por la aparición brusca de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. De forma inconstante, pero con bastante frecuencia, se asocian síntomas neurológicos y hemorragia digestiva. Habitualmente va precedido de una fase prodrómica en la que predominan los síntomas gastrointestinales. Aunque puede aparecer en cualquier edad, su incidencia es mayor en la infancia, afectando por igual a varones y hembras.

Desde su descripción por Gasser y cols.¹ en 1955, numerosos casos han sido publicados, pero su etiopatogenia permanece oscura. Se han descrito formas epidémicas y esporádicas² que pudieran tener mecanismos patogénicos diferentes³.

Habib y cols.⁴ han descrito tres formas anatomopatológicas de afectación renal: necrosis cortical, microangiopatía trombótica (MAT) con predominio glomerular y MAT con predominio vascular, correlacionables con el curso clínico.

Aunque se han utilizado diversos tratamientos, la mejoría del pronóstico en los últimos años se debe al uso precoz de la diálisis peritoneal.

El propósito de este trabajo es analizar la evolu-

ción de la función renal de 28 niños controlados en nuestro centro hospitalario en un período de diez años.

Material y métodos

El grupo de pacientes estudiados comprende 28 niños (17 varones y 11 hembras) ingresados entre 1976 y 1985. Fueron controlados inicialmente en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, siguiendo los controles evolutivos periódicos en el Servicio de Nefrología Pediátrica mediante valoración clínica y analítica, incluyendo hemograma, estudio del filtrado glomerular (por el aclaramiento de creatinina endógena corregida), osmolaridad urinaria máxima, determinaciones sanguíneas del pH y bicarbonato, proteinuria, análisis del sedimento urinario en fresco y medida de la presión arterial, considerando como hipertensión las cifras persistentes superiores al P₉₇ para la edad.

Además del tratamiento sintomático de la insuficiencia renal, se practicó tratamiento sustitutivo renal en 22 casos, administración de anticoagulantes, antiagregantes y/o fibrinolíticos en 11 y perfusión de plasma en 10. Se trató la hipertensión arterial con

restricción hidrosalina y drogas hipotensoras: furose-mida, hidralacina, propanolol, α -metildopa y diazóxido.

Se realizó estudio anatomopatológico en seis casos: cinco por autopsia y uno por biopsia. En todos se practicaron técnicas de microscopía óptica: hematoxilina-eosina, PAS, tricómico de Masson y metenammina. Se efectuó inmunofluorescencia (IF) en dos casos.

La evolución neurológica ha sido realizada por el Servicio de Neurología del Hospital.

La significación estadística fue valorada mediante la t de Student.

Resultados

La edad de los niños estaba comprendida entre tres meses y cuatro años (m = veinte meses), exceptuando un caso de once años. El 61 % eran menores de dos años (tabla I). No hubo casos familiares ni recidivas. Se ha observado un aumento de la incidencia en los últimos años (fig. 1). Parece haber un ligero predominio en los meses de invierno y verano (fig. 2).

En todos los casos hubo período prodrómico (tabla I), con una duración entre dos y veintidós días (m = seis días), presentando alteraciones gastrointestinales 22 (78 %), respiratorias tres (11 %) y ambos tipos de alteraciones tres (11 %). Tuvieron fiebre 18 (64 %). Hubo anemia hemolítica microangiopática en todos los casos y trombocitopenia menor de 100.000 plaquetas/mm³ en 22 (79 %). Las alteraciones renales iniciales pueden verse en la tabla II.

Se presentaron complicaciones neurológicas en 17 casos (61 %) (tabla III) y hemorragia digestiva en 13 (46 %).

En la bacteriología inicial se aislaron: Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Yersinia enterocolitica y Salmonella B4-5. Un niño presentó serología compatible con infección reciente por adenovirus.

Se practicó diálisis peritoneal en 22 casos (79 %) durante dos a veintidós días (m = nueve días). Un niño precisó tres sesiones de hemodiálisis por mal funcionamiento de la diálisis peritoneal. Las indicaciones de diálisis fueron oligoanuria en 21 casos e hipertensión arterial en uno (niña de once años).

La mortalidad global (fig. 3) fue del 18 % (todos fallecidos en la fase aguda), con una marcada diferencia ente los períodos 1976-78 (80 %) y 1979-85 (4 %), correspondiendo la mortalidad del segundo período a un único caso que presentaba meningitis neumocócica. Las causas de muerte fueron las complicaciones neurológicas e infecciosas, aunque se encontraron severas alteraciones renales en las autopsias. Todos los pacientes fallecidos habían recibido tratamiento sustitutivo renal, dos recibieron heparina y otros dos uroquinasa.

El estudio anatomopatológico mostró los siguientes resultados:

Tabla I. Datos clínicos

Caso n.º	Edad	Sexo	Pródromos	Intervalo
1	2 a.	V	GEA	2 d.
2	6 m.	H	PRVA	21 d.
3	6 m.	V	GEA	2 d.
4	1 a.	V	GEA y PRVA	4 d.
5	3 m.	V	GEA	4 d.
6	4 a.	H	GEA	4 d.
7	1 a. 6 m.	V	GEA	2 d.
8	1 a. 3 m.	H	GEA	4 d.
9	7 m.	H	GEA	14 d.
10	10 m.	V	GEA	6 d.
11	1 a. 2 m.	V	GEA y PRVA	21 d.
12	2 a. 2 m.	H	GEA	7 d.
13	9 m.	V	GEA	6 d.
14	8 m.	H	GEA	4 d.
15	1 a. 10 m.	V	GEA	4 d.
16	2 a. 6 m.	H	GEA	3 d.
17	6 m.	V	PRVA	7 d.
18	3 a.	H	PRVA	4 d.
19	2 a. 6 m.	H	GEA	5 d.
20	3 a.	V	GEA	6 d.
21	3 a. 6 m.	V	GEA y PRVA	7 d.
22	7 m.	V	GEA	7 d.
23	1 a. 1 m.	H	GEA	4 d.
24	1 a. 4 m.	V	GEA	4 d.
25	8 m.	V	GEA	7 d.
26	11 a.	H	GEA	3 d.
27	3 a.	V	GEA	3 d.
28	4 a.	V	GEA	3 d.

a. = años, m. = meses, d. = días.

GEA = Gastroenteritis aguda.

PRVA = Proceso respiratorio de vías altas.

Tabla II. Alteraciones renales

	N.º casos	Porcentaje
Disminución del filtrado glomerular	28	100
Hipostenuria	28	100
Alteraciones del sedimento urinario	28	100
Oligoanuria *	22	79
Acidosis metabólica	15	54
Hipertensión arterial **	24	86

* Duración de dos a veinticuatro días (m = once días).

** Al ingreso en 22 casos, y al 10.º y 17.º día en los dos restantes.

Tabla III. Complicaciones neurológicas

	N.º casos
Irritabilidad	5
Convulsiones	8
Obnubilación	3
Coma	5

Tabla IV. Datos evolutivos

Normalización de	Tiempo	Media
Filtrado glomerular	7 - 60 d.	27 d.
Capacidad de concentración	9 d. - 29 m.	7 m.
Acidosis metabólica	9 d. - 15 m.	3,5 m.
Tensión arterial	2 d. - 9 m.	2 m.

d. = días, m. = meses.

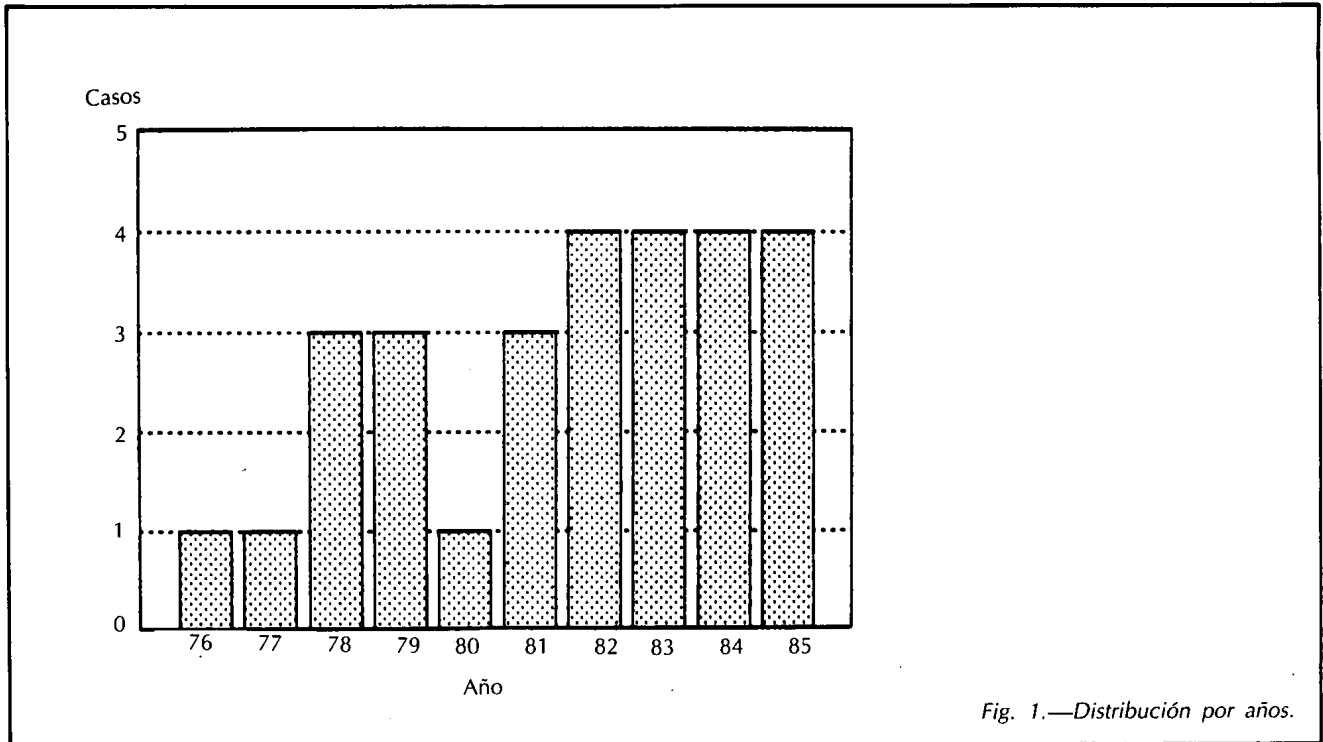


Fig. 1.—Distribución por años.

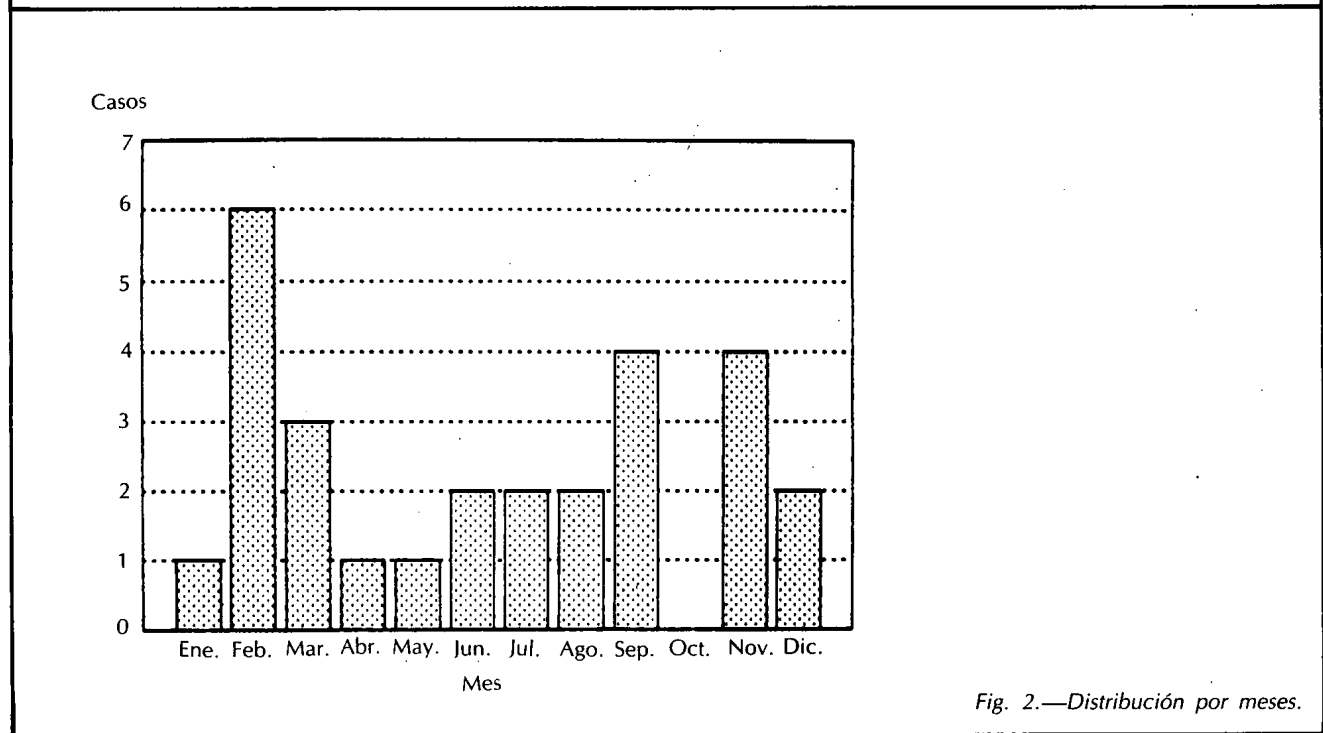


Fig. 2.—Distribución por meses.

— Necrosis cortical (dos autopsias). Ambas presentaban de forma bilateral amplias zonas de necrosis de la corteza renal, quedando respetada una banda subcapsular (fig. 4). Había pérdida de la estructura de los glomérulos, reconociéndose ocasionales trombos de fibrina en las luces capilares y en las arterias interlobulillares.

— MAT con predominio glomerular (tres autop-

sias y una biopsia). En los tres casos de autopsia se observaba una afectación difusa y generalizada de los glomérulos, mostrando engrosamiento de las paredes capilares con depósitos de un material eosinófilo, produciendo ocasionales imágenes de dobles contornos (fig. 5). Había numerosos trombos en el interior de las luces capilares (fig. 6). Se observaba el mismo depósito eosinófilo en la pared de las arterio-

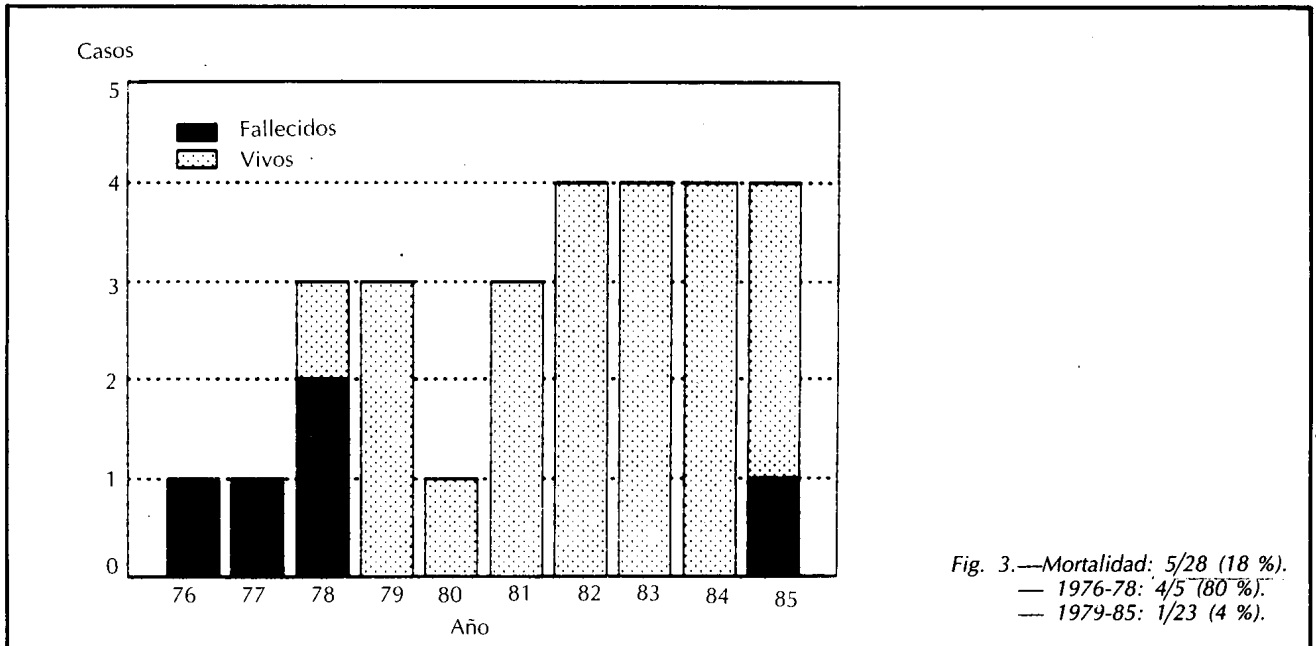


Fig. 3.—Mortalidad: 5/28 (18 %).
 — 1976-78: 4/5 (80 %).
 — 1979-85: 1/23 (4 %).

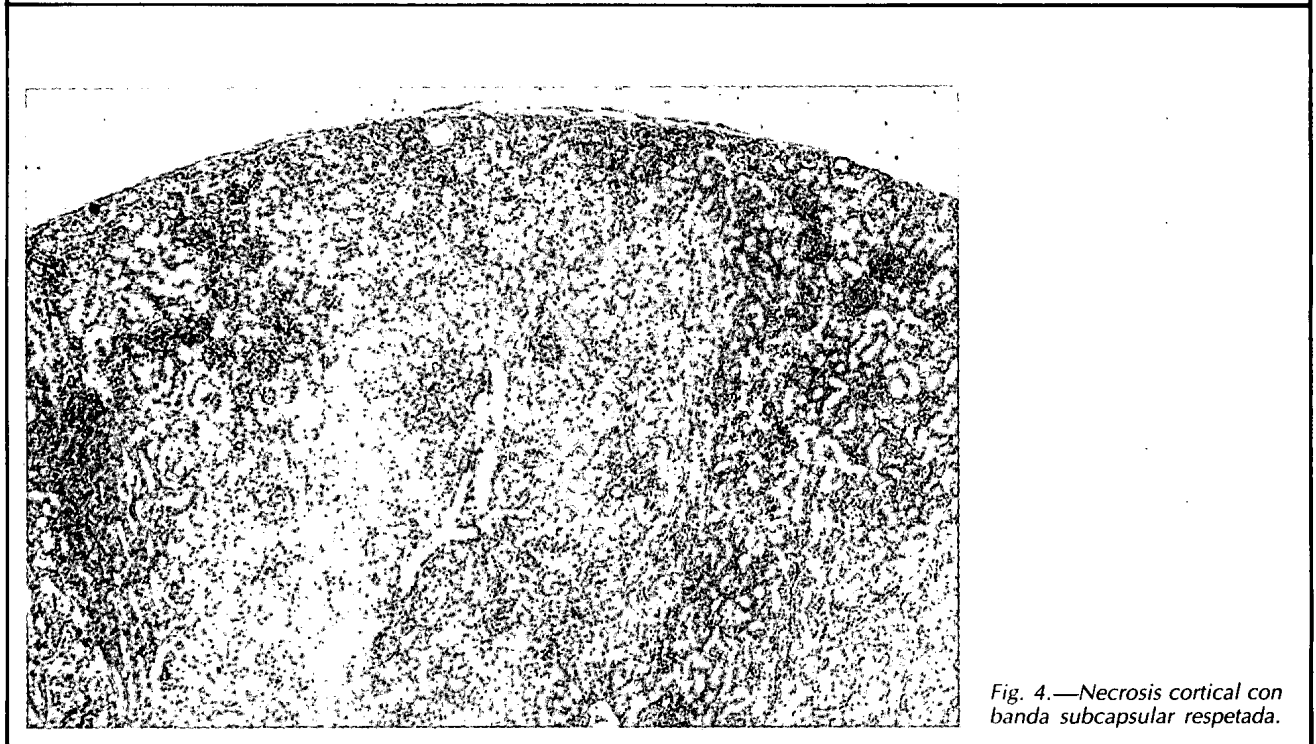


Fig. 4.—Necrosis cortical con banda subcapsular respetada.

las con ocasionales trombos en su luz, así como un intenso edema intersticial con leve a moderada afectación túbulo-intersticial. Un caso mostraba lesiones de MAT en cerebro, páncreas y bazo. En un caso se practicó estudio con IF que mostró depósitos de fibrinógeno y, en menor intensidad, IgM en los capilares glomerulares y en las paredes arteriolas. En el estudio del parénquima renal de la biopsia, realizada a los cuarenta y cinco días de evolución, se observaban lesiones muy residuales en el 11 % de los glo-

mérulos, con engrosamiento de las paredes capilares e imágenes de dobles contornos y un aumento difuso de la matriz mesangial de aspecto fibrilar. No se observaban trombos intracapilares ni afectación de arteriolas. El estudio con IF no mostró depósitos a ningún nivel.

Se siguió la evolución de los 23 supervivientes durante un período comprendido entre nueve meses y seis años (m = treinta y un meses). Todos normalizaron el filtrado glomerular (FG), la capacidad de con-



Fig. 5.—Engrosamiento de paredes capilares con imágenes de dobles contornos.

centración, la acidosis metabólica y la tensión arterial (TA). Los tiempos de normalización pueden verse en la tabla IV.

Persisten ligeras alteraciones en el sedimento urinario en 10 casos (43 %): microhematuria en cinco, proteinuria en rango no nefrótico en tres, y ambas en dos. Como secuelas neurológicas, un niño presenta encefalopatía severa y otro precisa tratamiento antimicrobial.

En el análisis estadístico de los datos evolutivos se ha encontrado correlación entre la duración de la oligoanuria y el tiempo que tarda en normalizarse el FG, con coeficiente de correlación $r = 0,5$, estadísticamente significativo con $p < 0,05$, no encontrándose correlación entre el resto de variables analizadas.

No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la duración de la oligoanuria y la rapidez de normalización del FG y de la TA en los pacientes que recibieron perfusión de plasma. Tampoco se han encontrado diferencias entre ambos sexos. Analizando por separado los niños menores y mayores de dos años, se ha visto una diferencia significativa con $p < 0,05$ en la normalización del FG y de la TA, que fue más rápida en el grupo de niños mayores de dos años.

Discusión

El SHU es relativamente frecuente en nuestro medio, siendo su incidencia mayor en algunos países como Argentina^{5, 6}, Sudáfrica⁷, California⁸ y Europa Occidental⁹, donde constituye la causa más importante de insuficiencia renal aguda en el niño⁶. Se

Tabla V. Agentes etiológicos del SHU

1. Agentes infecciosos.
 - 1.1. Bacterias:
 - Salmonella thyphi¹⁴.
 - Shigella¹⁵.
 - Escherichia coli^{16, 17}.
 - Streptococcus pneumoniae^{18, 19}.
 - Neisseria meningitidis²⁰.
 - Campylobacter fetus²¹.
 - Leptospira betaviae²².
 - 1.2. Virus:
 - Coxsackie²³.
 - ECHO²⁴.
 - Myxovirus²⁴.
 - Arbovirus⁶.
 - Epstein-Barr²⁵.
 - Adenovirus²⁴.
2. Predisposición genética²⁶.
3. Agentes tóxicos (drogas):
 - Anticonceptivos orales²⁷.
 - Mitomicina C^{28, 29}.
 - Ciclosporina³⁰.

puede dar en cualquier edad, pero predomina en niños pequeños (el 61 % de nuestra serie era menor de dos años). Se han descrito casos familiares¹⁰ y recaídas^{11, 12}, pero su frecuencia parece escasa^{4, 13}. No se han presentado en nuestros pacientes.

Aunque en la mayoría de los pacientes con SHU no se ha encontrado la causa, muchos agentes han sido descritos como responsables del síndrome (tabla V).

Trompeter y cols.² sugirieron la existencia de dos formas de SHU. Una epidémica, que se da, sobre



Fig. 6.—Engrosamiento de paredes capilares y trombos intracapilares.

todo, en verano en niños pequeños, con comienzo explosivo tras diarrea y con buen pronóstico; otra esporádica, sin predominio estacional, que afecta a niños mayores, con desarrollo insidioso, sin pródromo claro o tras infección respiratoria alta y pronóstico pobre.

Varias hipótesis se han sugerido para explicar la patogénesis del SHU y de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), hoy día considerados como modos de expresión diferentes de una misma enfermedad. Según diferentes autores, habría lesión inicial de las células endoteliales capilares³¹, daño primario eritrocitario^{32, 33} o daño conjunto de ambos^{34, 35}.

En otros trabajos se evidencia disminución de la prostaciclina^{3, 36, 37} (potente inhibidor de la agregación plaquetaria), elevación del factor e Von Willebrand^{38, 39}, déficit de antitrombina III⁴⁰ y alteraciones en las inmunoglobulinas séricas⁴¹ y en el complemento^{41, 42}.

Muchos han sido los tratamientos empleados en el SHU, basados en las distintas teorías patogénicas⁴³. Así, se han utilizado los esteroides, inmunosupresores, exanguinotransfusión y plasmaféresis⁴⁴ para eliminar los anticuerpos o inmunocomplejos circulantes; anticoagulantes, antiagregantes y fibrinolíticos⁴⁵ para evitar la formación de trombos plaquetarios y el depósito de fibrina; plasma fresco⁴⁶, prostaciclina⁴⁷ y antitrombina III⁴⁸ para aportar posibles factores deficitarios, vitamina E⁴⁹ como antioxidante para evitar la disminución de la prostaciclina. Se han referido éxitos terapéuticos con vincristina⁵⁰ y con defibroti-

de (polideoxiribonucleótido que aumenta la generación de prostaciclina y tiene actividad fibrinolítica y antitrombótica)⁵¹. Incluso se ha sugerido que la inmunización podría prevenir el SHU, basándose en el efecto patogénico de algunas toxinas bacterianas⁵². A pesar de todos los ensayos terapéuticos, parece que la medida más eficaz es el correcto tratamiento de la insuficiencia renal aguda con buen manejo hidroelectrolítico y diálisis peritoneal precoz.

Para tratar de establecer un pronóstico del SHU se barajan varios factores. Gianantonio y cols.⁵ han demostrado que existe correlación entre la severidad del estadio agudo (establecida por el tiempo de oligoanuria) y la función renal futura. Asimismo se ha visto que la velocidad de recuperación de la función renal está en relación con la duración de la oligoanuria⁹, dato que también hemos objetivado en nuestros pacientes. Por otra parte, se ha comprobado que el porcentaje de glomérulos fibrosos al año de evolución es igual al porcentaje de glomérulos con lesiones de MAT glomerular en la fase inicial^{4, 9}. En consecuencia, al ser el daño glomerular irreversible, el pronóstico estará determinado, en parte, por el porcentaje de glomérulos afectados. En nuestra serie todos los niños fallecidos tenían la mayoría de los glomérulos afectados; sin embargo, el caso biopsiado sólo tenía el 11%. El tipo de lesiones también influye en el pronóstico⁴²; Habib y cols.⁵³ han establecido una buena correlación anatomo-clínica, siendo mejor el pronóstico en la MAT con predominio glomerular, mientras que la MAT con predominio vascular, que se da en niños mayores, cursa con una

alta incidencia de hipertensión arterial (HTA) y evolución desfavorable. Además, se ha visto que existe riesgo de que se agraven las lesiones cuando se producen recaídas^{11, 13}. La edad parece influir en algunas series^{13, 53}, pero no en otras⁹. Nosotros tampoco hemos observado un peor pronóstico en los niños mayores, si bien sólo hay un caso mayor de cuatro años en nuestra serie. Aunque algunos autores han apuntado que la presencia de una diarrea en la fase inicial conllevaría un mejor pronóstico⁵⁴, tampoco hay datos unánimes en este sentido.

Sin embargo, toda la literatura revisada concuerda en la disminución de la mortalidad en los últimos años (del 80 al 4 % en nuestra serie), pudiendo ser explicada por el mejor conocimiento del síndrome y la precocidad en el manejo terapéutico.

A pesar del alto grado de complicaciones neurológicas (61 % en nuestra serie), explicadas por las perturbaciones hidroelectrolíticas, la HTA, las hemorragias cerebrales secundarias al tratamiento con anticoagulantes^{13, 55} o fibrinolíticos⁴¹ y las lesiones de microangiopatía trombótica a nivel cerebral, las secuelas permanentes son escasas (9 % de nuestros pacientes).

Hemos de destacar la buena evolución de la función renal en todos nuestros niños. Aunque algunos autores han apuntado la posibilidad de evolución a la insuficiencia renal en algunos años⁶, hasta el momento no lo hemos observado en nuestros pacientes, y tampoco presentan HTA ni otros signos que pudieran indicar una evolución desfavorable.

Bibliografía

- Gasser VC, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE y Dechslin R: Hämolytisch-urämische syndrome: bilaterale nierenrindennekrosen beiakuten erworbenen hämolytischen anämien. *Schweiz Med Wschr* 85:905-909, 1955.
- Trompeter BS, Schwartz R, Chantler C, Dillon MJ, Haycock GB, Kay R y Barratt TM: Haemolytic uraemic syndrome: an analysis of prognostic features. *Arch Dis Child* 58:101-105, 1983.
- Levin M, Elkouf KB, Nokes TJC, Buckle AM, Dillon MJ, Hardisty RM y Barratt TM: Inhibitor of prostacyclin production in sporadic haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 58(9):703-708, 1983.
- Habib R, Levy M, Gagnadoux MF y Broyer M: Prognosis in the hemolytic uremic syndrome in children. *Adv Nephrol Year Book Medical Publishers* 11:99-128, 1982.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F y Gallo G: The hemolytic-uremic syndrome. Renal status of 76 patients at long-term follow-up. *J Pediatr* 72(6):757-765, 1968.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo G y Sojo ET: The hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 11:174-192, 1973.
- Kibel MA y Barnard PJ: The haemolytic uraemic syndrome. A survey in Southern Africa. *S Afr Med J* 42:692-698, 1966.
- Tune BM, Leavitt TJ y Gribble TJ: The hemolytic uremic syndrome in California. A review of 28 non-heparinized cases with longterm follow-up. *J Pediatr* 82:304-310, 1973.
- Donckerwolcke RA, Kuijten RH, Tiddens HA y van Gool JD: Haemolytic uraemic syndrome. *Paediatr* 8:378-393, 1979.
- Kaplan BS, Chesney RW y Drummond KN: Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med* 292:1090-1093, 1975.
- Kaplan BS: Hemolytic uremic syndrome with recurrent episodes: an important subset. *Clin Nephrol* 8:495-498, 1977.
- López Gómez JM, Gómez Campdera F, Luque A, Niembro E, Canals MJ y Rengel MA: Síndrome hemolítico urémico recidivante. *Nefrología* 2(3):199-202, 1982.
- Loirat C, Sonsino E, Varga Moreno A, 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.
- Baker NM, Mills AE, Rachman I y Thomas JEP: Haemolytic uraemic syndrome in typhoid fever. *Br Med J* 2:84-87, 1974.
- Koster FT, Boonpucknavig V, Sujaho S, Gilman RH y Mujibar Rahaman M: Renal histopathology in the hemolytic-uremic syndrome following shigellosis. *Clin Nephrol* 21(2):126-133, 1984.
- Steele BT, Goldie J, Alexopoulou I y Shimizu A: Post-partum haemolytic uraemic syndrome and verotoxin-producing *Escherichia coli*. *Lancet* 1(8375):511, 1984.
- Emödy L, Kerényi M, Bártai I, Pácsa S, Székeli J y Kellermayer M: Haemolytic uraemic syndrome and α -haemolytic *Escherichia coli*. *Lancet* 1(8388):1248-1249, 1984.
- Alon U, Adler SP y Chan JCM: Hemolytic-uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*. Report of a case and review of the literature. *Am J Dis Child* 138(5):496-499, 1984.
- Von Eyben FE y Szpirt W: Pneumococcal sepsis with hemolytic-uremic syndrome in the adult. *Nephron* 40(4):501-502, 1985.
- Reynes Muntaner J, Gómez Rivas B, Vial Palacios C, Marti Mauri D, Allue Martínez X, Más Delgado JM y Labay Matías MV: Síndrome hemolítico urémico asociado a sepsis meningocócica. *An Esp Pediatr* 19(3):204-206, 1983.
- Delans RJ, Biuso JD, Saba SR y Ramírez G: Hemolytic uremic syndrome after *Campylobacter*-induced diarrhea in an adult. *Arch Intern Med* 144(5):1074-1076, 1984.
- Hanvanich M, Moollaor P, Suwangoon P y Sitprija V: Hemolytic-uremic syndrome in *Leptospirosis ataviae*. *Nephron* 40(2):230-231, 1985.
- Vecilla MC, Ruiz Mporeno M, Bernacer M, Casado S y Rocandio L: Síndrome hemolítico urémico familiar asociado a infección por *Coxsackie B*. *An Esp Pediatr* 20(4):369-374, 1984.
- Van Wieringen PMV, Monnens LAH y Schretlen ED: Haemolytic uraemic syndrome. Epidemiological and clinical study. *Arch Dis Child* 49:432-437, 1974.
- Shashaty GC y Atamer MA: Hemolytic uremic syndrome associated with infections mononucleosis. *Am J Dis Child* 127:720-722, 1974.
- Feldhoff C, Pistor K, Bachmann H, Horacek U y Olbing H: Hemolytic uremic syndrome in 3 siblings. *Clin Nephrol* 22(1):44-46, 1984.
- Brown CB, Robson JS, Thomson D, Clarkson AR, Cameron JS y Ogg CS: Haemolytic uraemic syndrome in women taking oral contraceptives. *Lancet* 1:1479-1481, 1973.
- Verwey J, Boven E, Van der Meulen J y Pinedo HM: Recovery from mitomycin C induced hemolytic uremic syndrome. A case report. *Cancer* 54(12):2878-2881, 1984.
- Proia AD, Harden EA y Silberman HR: Mitomycin-induced hemolytic-uremic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 108(12):959-962, 1984.
- Bonser RS, Adu D, Franklin I y Mc Master P: Cyclosporin-induced haemolytic uraemic syndrome in liver allograft recipient. *Lancet* 2(8415):1337, 1984.
- Brain MC: The haemolytic uraemic syndrome. *Semin Hematol* 6:162-180, 1969.
- Stratta P: Hemorrhheological approach to thrombotic microangiopathies. *Nephron* 40(1):67-73, 1985.
- O'Regan S, Chesney RW, Kaplan BS y Drummond KN: Red cell membrane phospholipid abnormalities in the hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 15:14-17, 1981.
- Beattie KM, Lewis PE, Briski JE y Strauch BM: Detection of

- circulating T-activating enzyme in the serum of a patient having hemolytic-uremic syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol* 84(2):244-248, 1985.
35. Bolande RP y Kaplan BS: Experimental studies on the hemolytic-uremic syndrome. *Nephron* 39(3):228-236, 1985.
 36. Remuzzi G, Misiani R, Marchesi D, Livio M, Mecca G, de Gaetano G y Donati MB: Haemolytic uraemic syndrome: Deficiency of plasma factor(s) regulating prostacyclin activity? *Lancet* 2:871-872, 1978.
 37. Chen YC, Hall ER, McLeod B y Wu KK: Accelerated prostacyclin degradation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2:267-269, 1981.
 38. Rose PE, Enayat SM, Sunderland R, Short PE, Williams CE y Hill FGH: Abnormalities of factor VIII related protein multimers in the haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 59(12):1135-1140, 1984.
 39. Moake JL, Byrnes JJ, Troll JH, Rudy CK, Weinstein MJ, Colaninno NM y Hong SL: Abnormal VIII: von Willebrand factor patterns in the plasma of patients with the hemolytic-uremic syndrome. *Blood* 64(3):592-598, 1984.
 40. Roth B, Von Lilien T, Busch B; Gillor A y Bulla M: Deficiency of antithrombin III in children with hemolytic-uremic syndrome. *Eur J Pediatr* 142(1):16-20, 1984.
 41. Giménez Lloret A, Camacho Díaz JA, López Cacho F, Cusi Sánchez MV, Giner Muñoz MT y García García L: Síndrome hemolítico urémico en el niño. Revisión de nueve casos. *An Es Pediatr* 18(3):181-188, 1983.
 42. Gómez Campdera FJ, López Gómez JM, Niembro E, Morales MD, Canals MJ, López Ramos A, Barcenás MC, Rengel Aranda MA y Luque de Pablos A: Síndrome hemolítico urémico en la infancia. Correlación clínico-patológica y evolución de 10 episodios. *Rev Clin Esp* 167(2):79-84, 1982.
 43. Villegas A, Alvarez-Sala JL y Espinos D: Tratamiento del síndrome hemolítico urémico y de la púrpura trombótica trombocitopénica. *Sangre* 28(5):635, 641, 1983.
 44. Beattie TJ, Murphy AV, Willoughby MLN, Machin SJ y De freyn G: Plasmapheresis in the haemolytic uraemic syndrome in children. *Br Med J* 282:1667-1668, 1981.
 45. Loirat C, Beaufils F, Sonsino E, Schlegel N, Guesnu M, Pillion G, André JL, Broyer M, Guyot C, Habib R y Mathieu H: Traitement du syndrome hémolytique et urémique de l'enfant par l'urokinase. *Arch Fr Pediatr* 41(1):15-19, 1984.
 46. Remuzzi G, Misiani R, Marchesi D, Livio M, Mecca G, de Gaetano G y Donati MB: Treatment of the hemolytic uremic syndrome with plasma. *Clin Nephrol* 12:279-284, 1979.
 47. Beattie TJ, Murphy AV, Willoughby MLN y Belch JFF: Prostacyclin infusion in haemolytic uraemic syndrome in children. *Nr Med J* 283:470-472, 1981.
 48. Brandt P, Jespersen J y Gregerson G: Postpartum haemolytic uraemic syndrome successfully treated with antithrombin III. *Nephron* 27:15-18, 1981.
 49. Powell HR, McCredie DA, Taylor CM, Burke JR y Walker RG: Vitamin E treatment of haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 59(5):401-404, 1984.
 50. Gutterman LA, Levin DM, George BS y Sharma HM: The hemolytic-uremic syndrome: Recovery after treatment with vincristine. *Ann Intern Med* 98(5):612-613, 1983.
 51. Bonomini V, Vangelista A y Frascà G: A New antithrombotic agent in the treatment of acute renal failure due to hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nephron* 37(2):144, 1984.
 52. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC y Steele BT: Escherichia coli cytotoxin, haemolytic-uraemic syndrome, and haemorrhagic colitis. *Lancet* 2(8362):1299-1300, 1983.
 53. Royer P, Habib R, Mathieu H y Broyer M: Néphrologie pédiatrique. *Flammarion médecine-sciences*. Paris. 401-413, 1983.
 54. Dolislager D y Tune B: The hemolytic uremic syndrome: spectrum of severity and significance of prodrome. *Am J Dis Child* 132:55-58, 1978.
 55. Fong JSC de Chadarrebian JP y Kaplan BS: Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 29:835-856, 1982.