

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

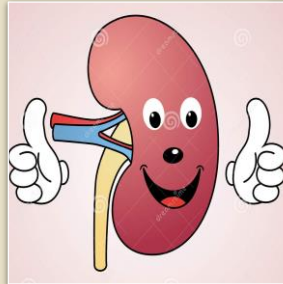
Carolina Serpa Gallardo
Becada de pediatría – Universidad de Chile - HCSBA



Principal causa de AKI en
pediatría

Enfermedad
multisistémica - MAT

- Anemia hemolítica +
trombopenia + injuria renal



Diagnóstico precoz

- Menor tasa de complicaciones

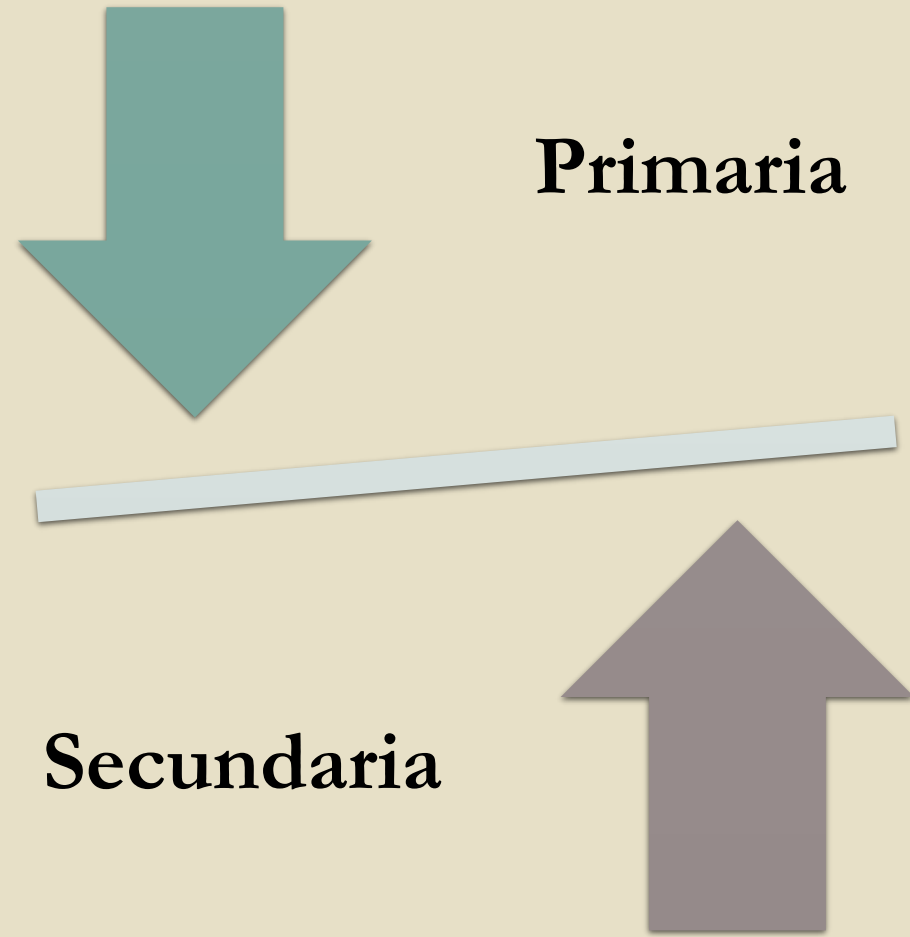
Sin tratamiento específico

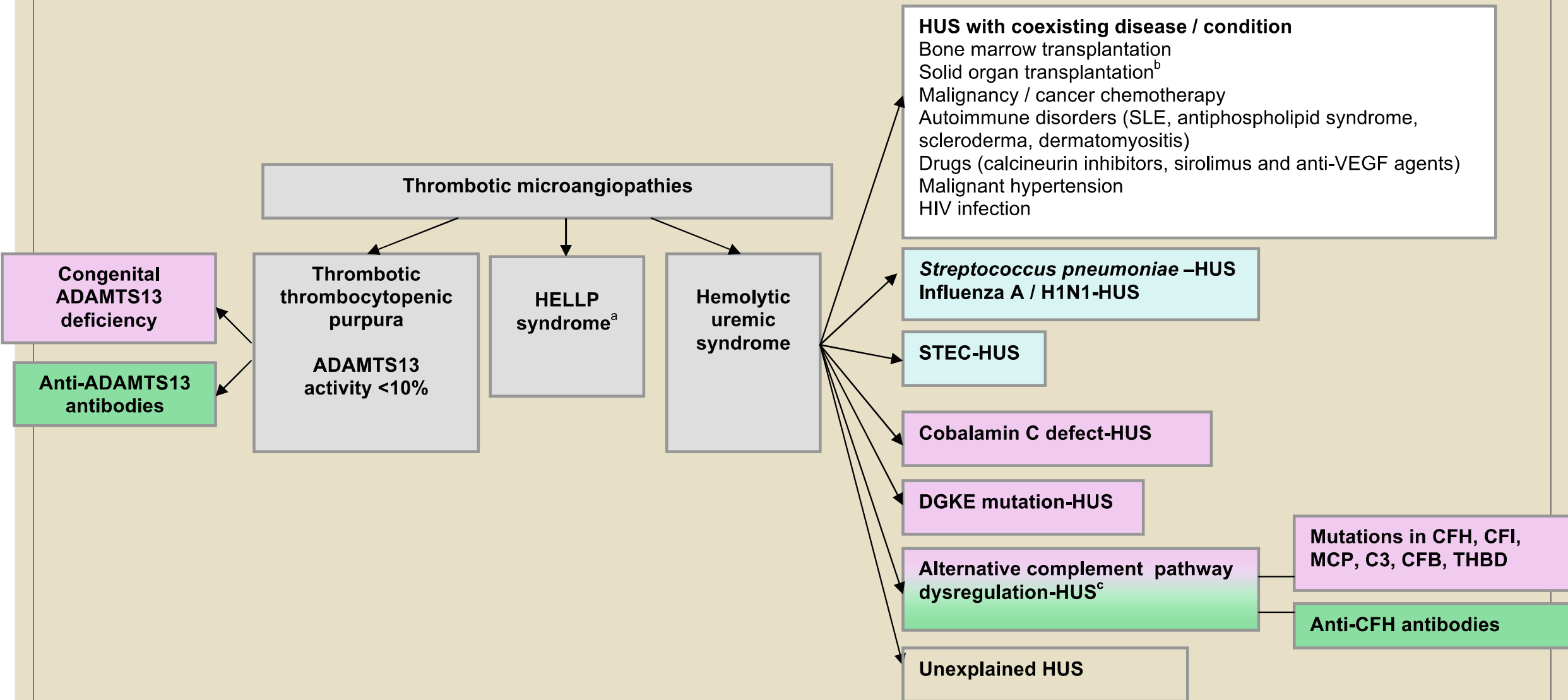
- Medidas de soporte



ETIOLOGÍA

- Diferentes etiologías → diferencias en presentación, tratamiento y evolución
- SHU D (+) o típico vs SHU D (-) o atípico
 - **D (+)** → E. Coli productora de toxina Shiga (STEC) y con menor frecuencia de Shigella dysenteriae tipo 1
 - **D (-)** → todo el resto de etiología
 - Hay STEC sin diarrea





ETIOLOGÍA

- **Primaria** → sin coexistencia de enfermedad
 - Desregulación del complemento (SHU atípico)
 - Mutaciones del gen del complemento
 - Anticuerpos de factor H del complemento
- **Secundarias**
 - **Infeccioso**
 - D (+) STEC, Shiguella *dysenteriae* tipo 1, S.. typhi, Campilobacter yeyuni, Yersinia, Pseudomonas, Bacterioides, E. hystolitica y Aeromonas hydrofila.
 - D (-): Streptococcus pneumoniae, VIH, Flu.
 - **No infeccioso**
 - Error innato del metabolismo de la cobalamina C
 - Toxicidad por fármacos
 - Cáncer o receptores de trasplante de órgano sólido
 - Embarazadas o enfermedades autoinmunes (LES)
 - Raro

EPIDEMIOLOGÍA

- **STEC** → causa más común de SHU en pediatría (90%)
- **D+** → < 2 años (6 meses-5 años);
>incidencia en Argentina, Sudáfrica y Tailandia.
 - Sin diferencias de género, en mujeres formas más graves
 - >incidencia en verano e inicio de otoño.
- EEUU y Europa Occidental → incidencia anual de SHU STEC 2-3/100.000 niños <5 años
 - Luego SHU primario y por neumococo
- 5% de mortalidad y riesgo de ERC o HTA del 25%

SHU TÍPICO – D+

- **STEC – Shiga toxina – verotoxina**

- E. Coli enterohemorrágica (EHEC)
productora de toxina Shiga o Shigella
- Vacas sanas principal vector (intestino y deposiciones) → ingesta de carne mal cocida y contaminada, leche no pasteurizada o productos lácteos, agua, frutas o verduras
 - Mano – mano también es posible (jardín infantil)

- **EHEC → causa más común de SHU por STEC (>70%)**

- E. coli 0157: H7

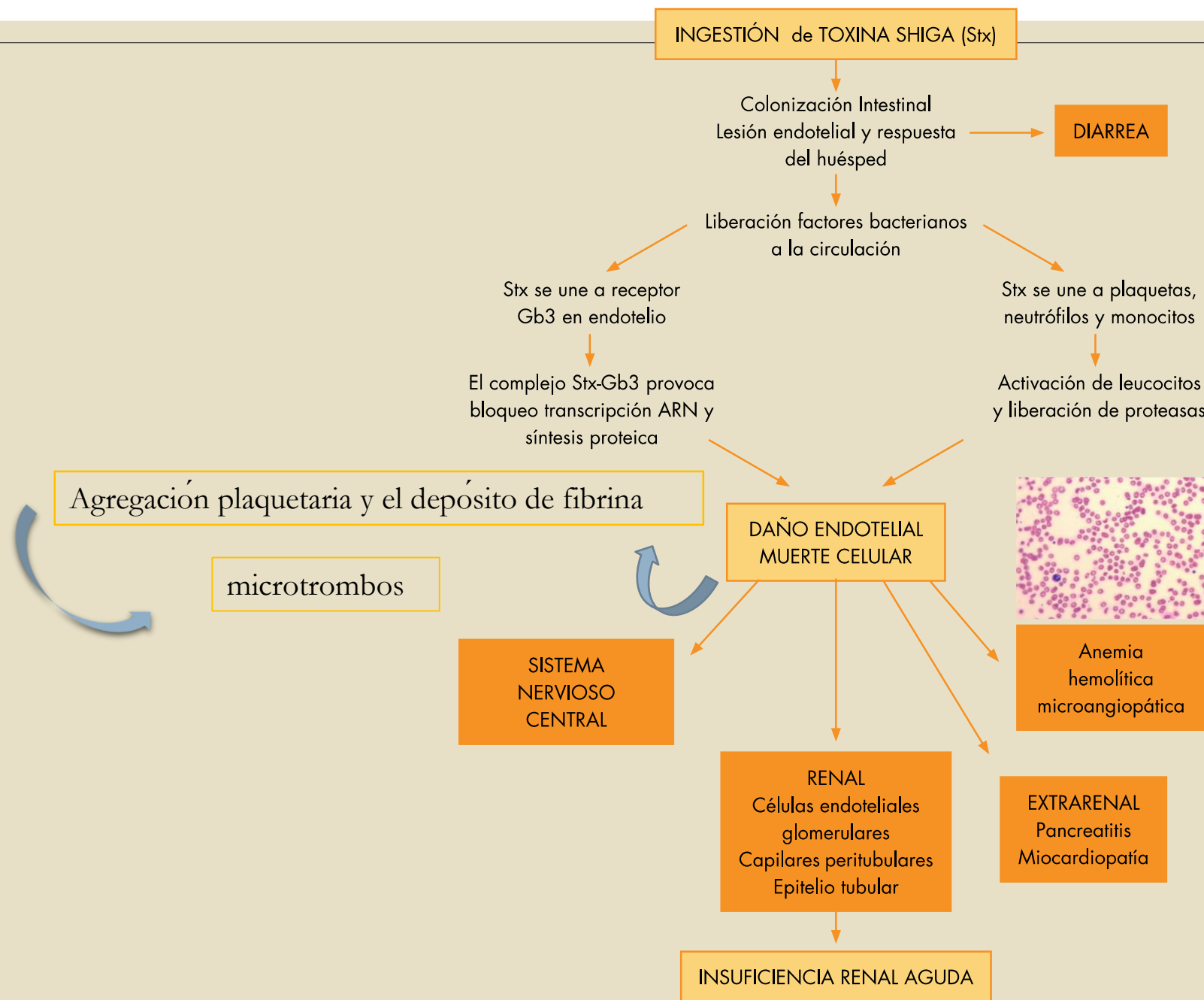
- **Shigella dysenteriae tipo 1 → India, Bangladesh y el sur de África**

- Más severa
- Tasa de mortalidad aguda 15% y >40%
ERC

Patogenia

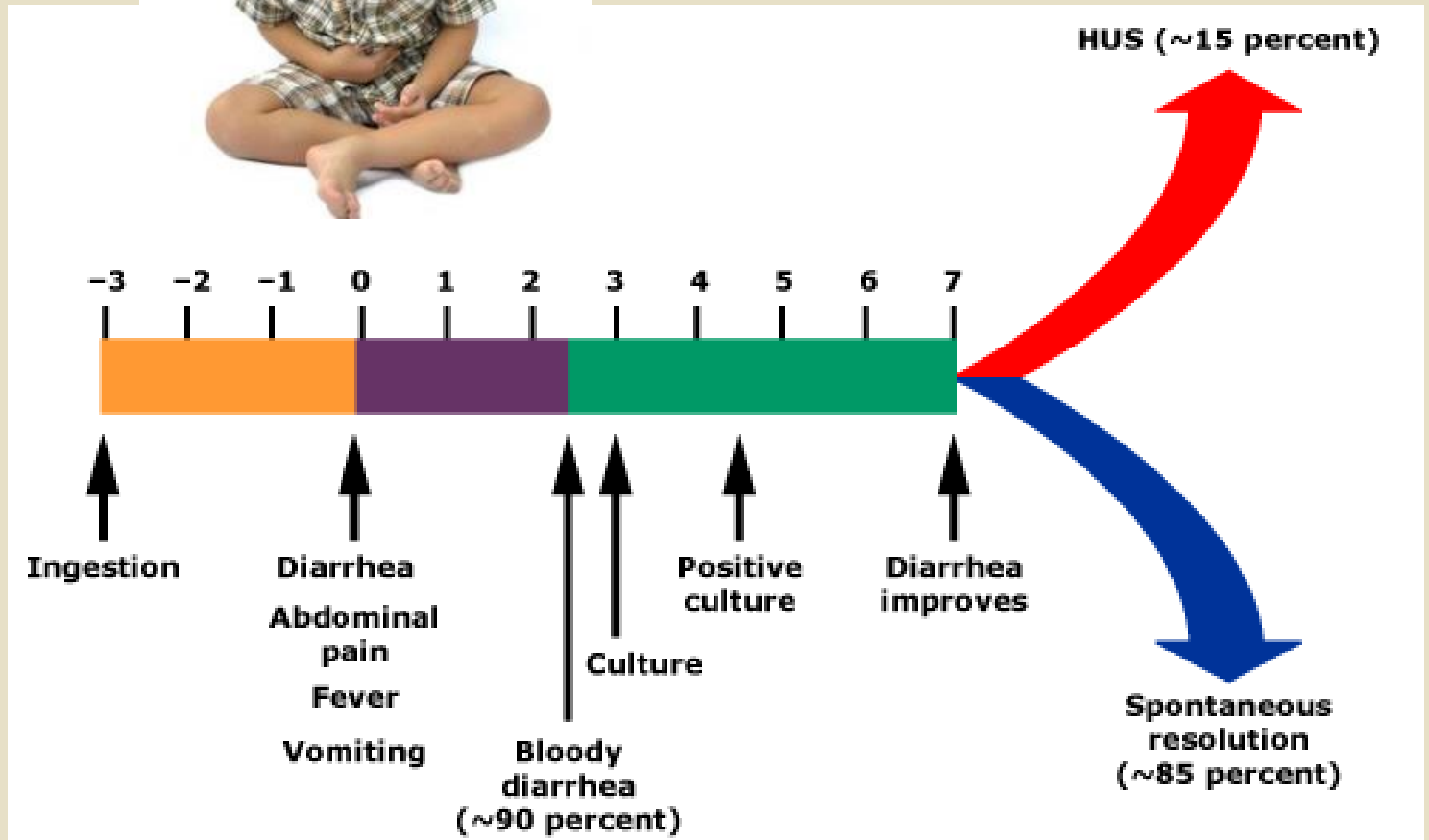
- **Factores de virulencia**

- Intimina (fijación)
- Hemolisina (hemólisis e (-) cresc bact)
- Stx (unión a Re Gb3)
 - subunidad A central y 5 subunidades B periféricas (unión)
 - 2 tipos → Stx 1 y la Stx2 (+ grave)
 - Re Gb3 → riñón +++, cerebro, corazón, páncreas, pulmón y células (macrófagos, monocitos, células mesangiales y pmn)



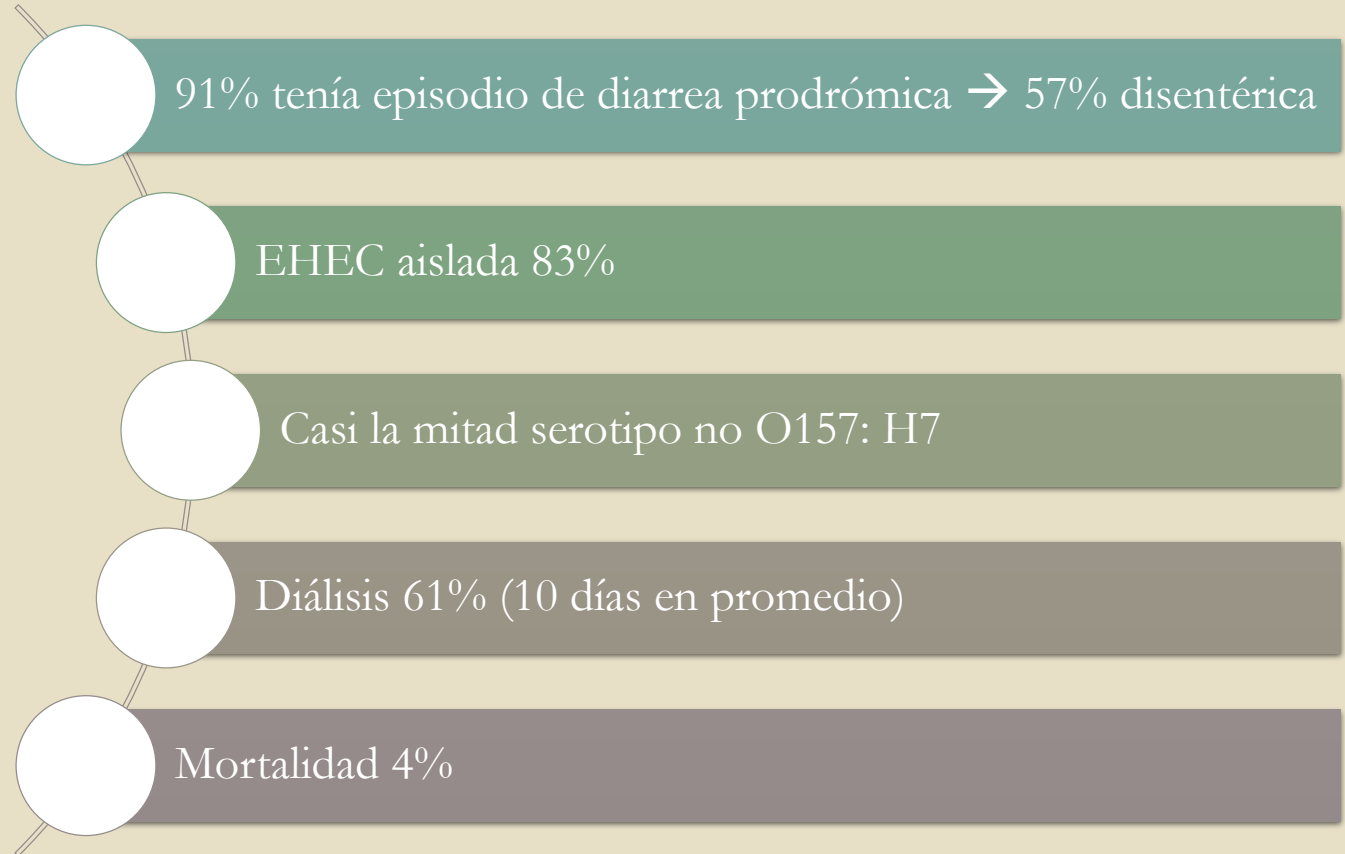
Clínica

- Por lo general, precedida por una enfermedad prodrómica
 - Dolor abdominal
 - Vómitos
- Diarrea → disentérica generalmente



Clínica

- Gerber A, et al
 - Mayor estudio prospectivo, multicéntrico, de SHU pediátrico
- Alemania y Austria
- 394 niños (edad media de 3 años) con SHU



Clínica

Hematológico

- Anemia hemolítica (100%), Hb < 8g/dL
 - Test coombs directo (-) - Esquistositos en el frotis >10% - > Bb predominio indirecto - LDH elevada
- Trombocitopenia → habitualmente <40000
- Leucocitosis

Renal

- Hematuria- proteinuria
 - Hematuria microscópica principalmente, también macro
- 50% compromiso grave
 - Oligoanuria 60% (7 días)
- HTA, Hiponatremia
- 60% requiere diálisis por 10 días

SNC

- Convulsión, ataxia, temblor, letargia irritabilidad
- Isquemia cerebral
- Micro trombos
- Frecuente SHU atípico

Cardiologico

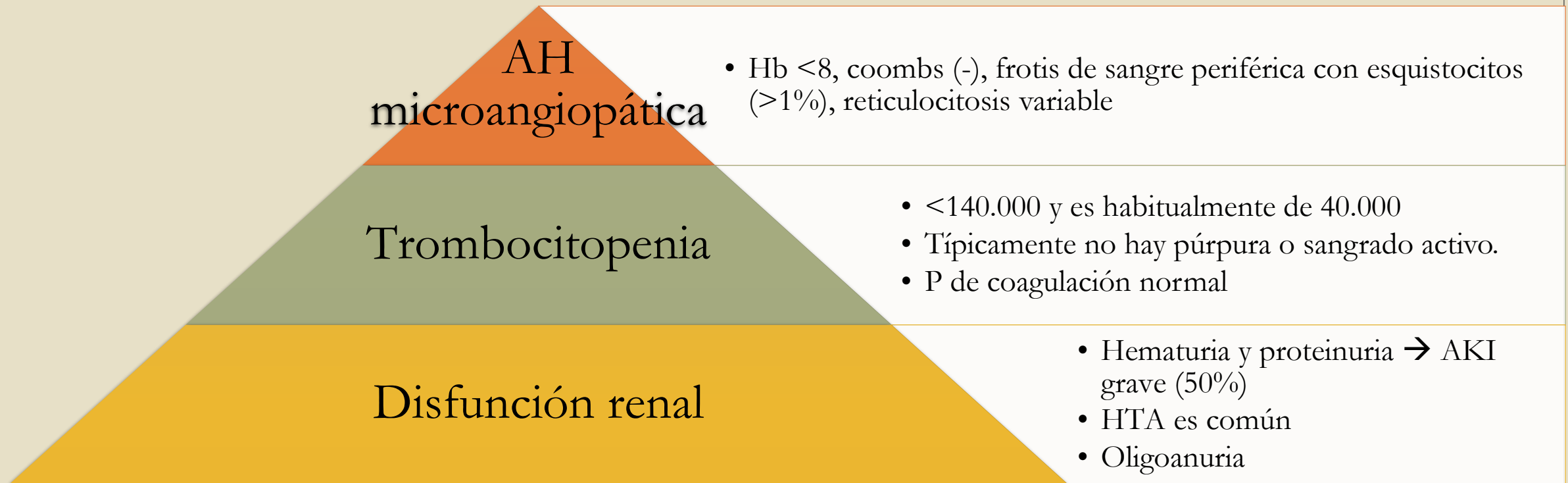
- HTA, IC por isquemia, miocarditis

GI

- Perforación, necrosis intestinal, prolapso rectal, peritonitis
- Páncreas: leve en general, DM insulín dependiente transitorio, 10% intolerancia glucosa
- Hígado: hepatomegalia hipertransaminasemia

DIAGNÓSTICO

◦ Triada clásica



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SDA

- DH con AKI prerenal

CID

- Alteración de las p. de coagulación (TP, TTPK, fibrinogeno, Dímero D)
- En pacientes gravemente enfermos

PTT

- Al nacer con anemia hemolítica y trombocitopenia.
- Afectación renal más tarde y progresivo.

Vasculitis

- Otros síntomas sistémicos (artralgias y exantema)
- Alteración neurológica → periférica

ENFRENTAMIENTO

Anamnesis

- SHU en familia concomitante → infeccioso
- SHU previo en familiar → genético?
- SHU personal previo → mediada por complemento
- Exposición posible a STEC
- Fármacos

Laboratorio

- Hgma con frotis, función renal, OC
- P de coagulación
- Toxina Shiga en deposiciones (por ejemplo, ELISA) o en sangre (serología IgM, PCR)
- Otros cultivos
- Otros: complemento, ELISA VIH, serología LES, bp renal, niveles de cobalamina, función de ADAMTS 13

MANEJO

Transfusión GR si está
indicado

Transfusión de plaquetas
si hemorragia clínica
significativa o si se
requiere un
procedimiento invasivo.

Homeostasis
hidroelectrolítica

No fármacos
nefrotóxicos

Diálisis en pacientes con
uremia sintomática,
sobrecarga de líquidos
grave, o anormalidad de
electrolito refractaria

Soporte nutricional

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome

Gianluigi Ardissino, Francesca Tel, Ilaria Possenti, Sara Testa, Dario Consonni, Fabio Paglialonga, Stefania Salardi, Nicolò Borsa-Ghiringhelli, Patrizia Salice, Silvana Tedeschi, Pierangela Castorina, Rosaria Maria Colombo, Milena Arghittu, Laura Daprai, Alice Monzani, Rosangela Tozzoli, Maurizio Brigotti and Erminio Torresani

Pediatrics 2016;137;1; originally published online December 7, 2015;

DOI: 10.1542/peds.2015-2153

Método

56 pacientes
UCIP Italia
SHU D+

Dg: gen Stx (1 y 2) en deposiciones y/o
aislamiento EHEC y/o aislamiento de Ac
antiLPS

Grupo A

2006-2009

Manejo clásico → Restricción
de volumen

Grupo B

- 2012 - 2014
- EV precoz en base a peso target → SF 0,9%
 - PT
 - Alb >3 → +7% Peso seco
 - Alb <3 → +10% peso seco
 - 10-15cc/k/hr
- Ex lab y mejoría clínica → SG5% + Na 130mEq/L
- Peso target → req basales
- Control de peso estricto (c/12hrs)

Edad

Peso

PA

FC

Urea

Crea

Lactato

LDH

Ác úrico

Albúmina

Hemoglobina

Rcto plaquetas

Tiempo
hospitalización

UCIP

TRR

Eventos
neurológicos
significativos

Muerte

Secuelas
renales

TABLE 1 Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics (Median and IQR) at HUS Diagnosis of Patients Addressed to Early FI (Group B) and Controls (Group A)

	Controls Group A	Volume Expansion Group B	<i>P</i>
No.	38	38	
Gender (M/F)	18/20	17/21	.82
Age (y)	4.5 (1.5–7.1)	3.5 (1.6–7.3)	.72
Wt (kg)	17 (12.4–19.2)	14.4 (11.1–23.7)	.69
Days of illness (before the HUS diagnosis)	6 (4.75–8)	4 (3–8)	.42
Blood pressure (mm Hg)			
Systolic	110 (100–122)	109.5 (103.5–119)	.91
Diastolic	70 (60–78)	69.5 (60–74)	.35
Urea (mg/dL)	122 (78–203)	105.5 (56–142)	.12
sCr (mg/dL)	2.0 (1.1–3.3)	1.4 (0.7–2.1)	.04
White blood count (×10 ⁹ /L)	13.4 (10.4–24.2)	11.7 (8.6–18.1)	.26
Hb (g/dL)	9.1 (7.8–11.2)	9.9 (8.1–11)	.77
PTL (×10 ³)	67 (42–110)	48 (32–87)	.15
Serum LDH (UI/mL)	3756 (1722–5192)	2460 (994–3800)	.01
Plasma albumin	3.1 (2.7–3.5)	3.2 (3–3.5)	.39
Serum uric acid	8.7 (6.7–11.1)	8.6 (6.3–9.8)	.74

Hb, hemoglobin; PTL, platelet count.

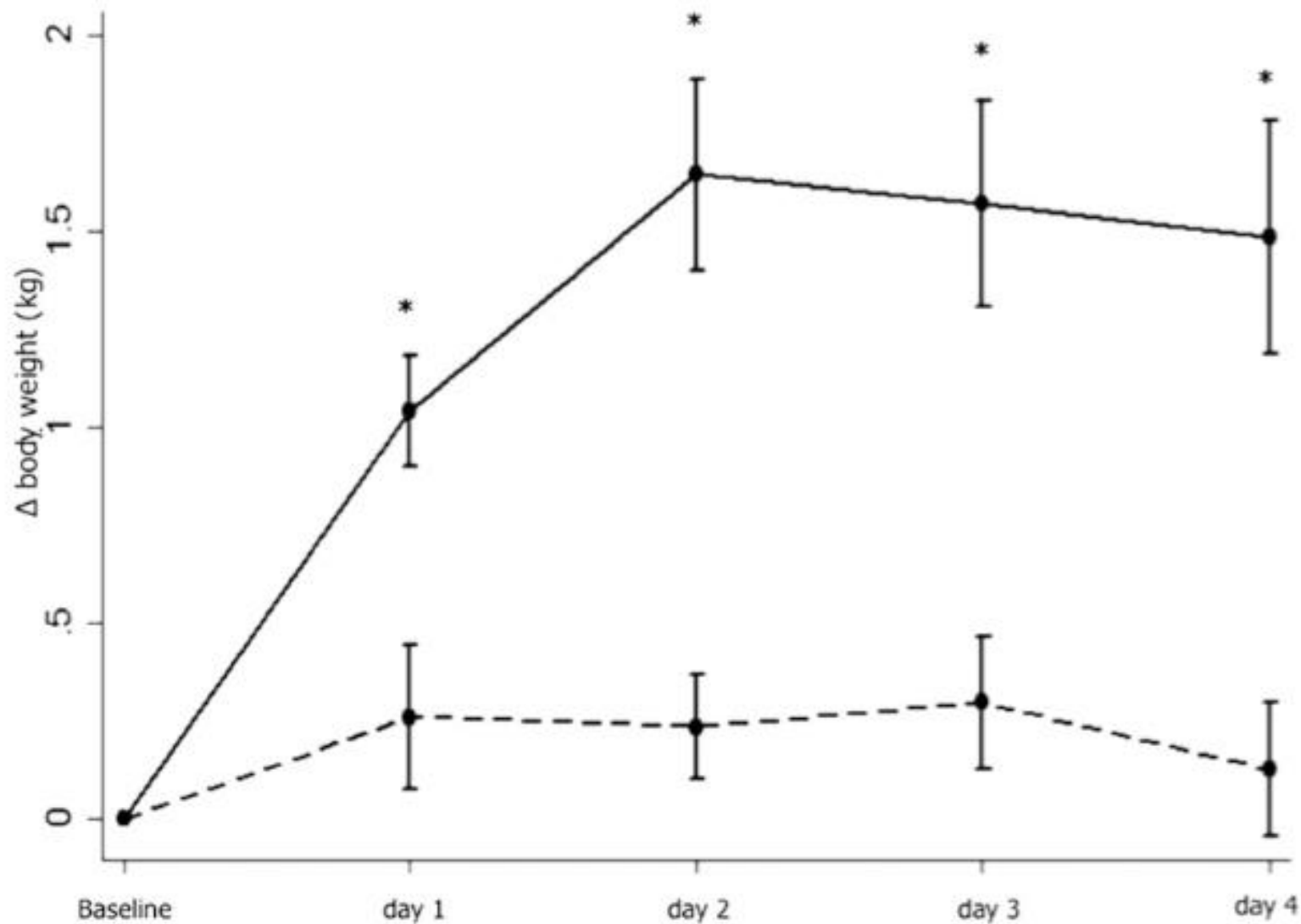


FIGURE 1

Change in body weight from baseline weight (mean and SE) during the first 4 days since STEC-HUS diagnosis in historical controls (group A, dashed line) and in patients actively infused (group B, solid line).

Grupo B

Ganancia de peso 1.65
 ± 1.43 kg (+12.5%) a
las 48 hrs

Grupo A

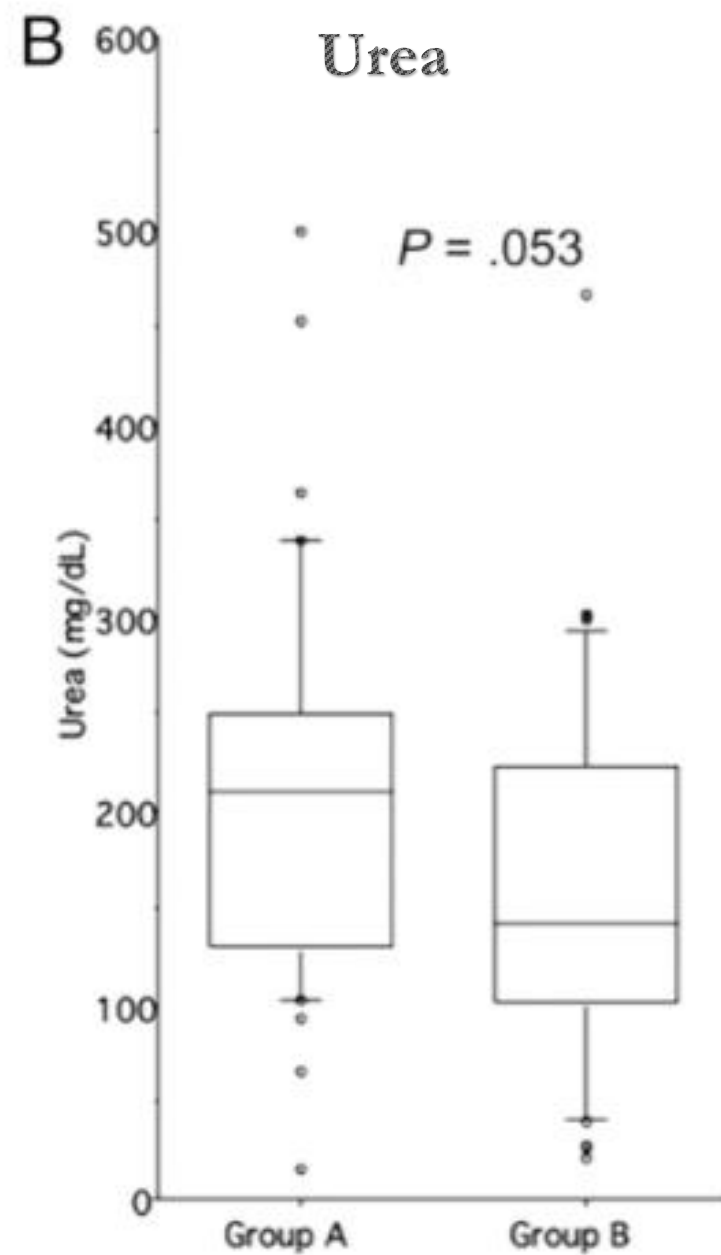
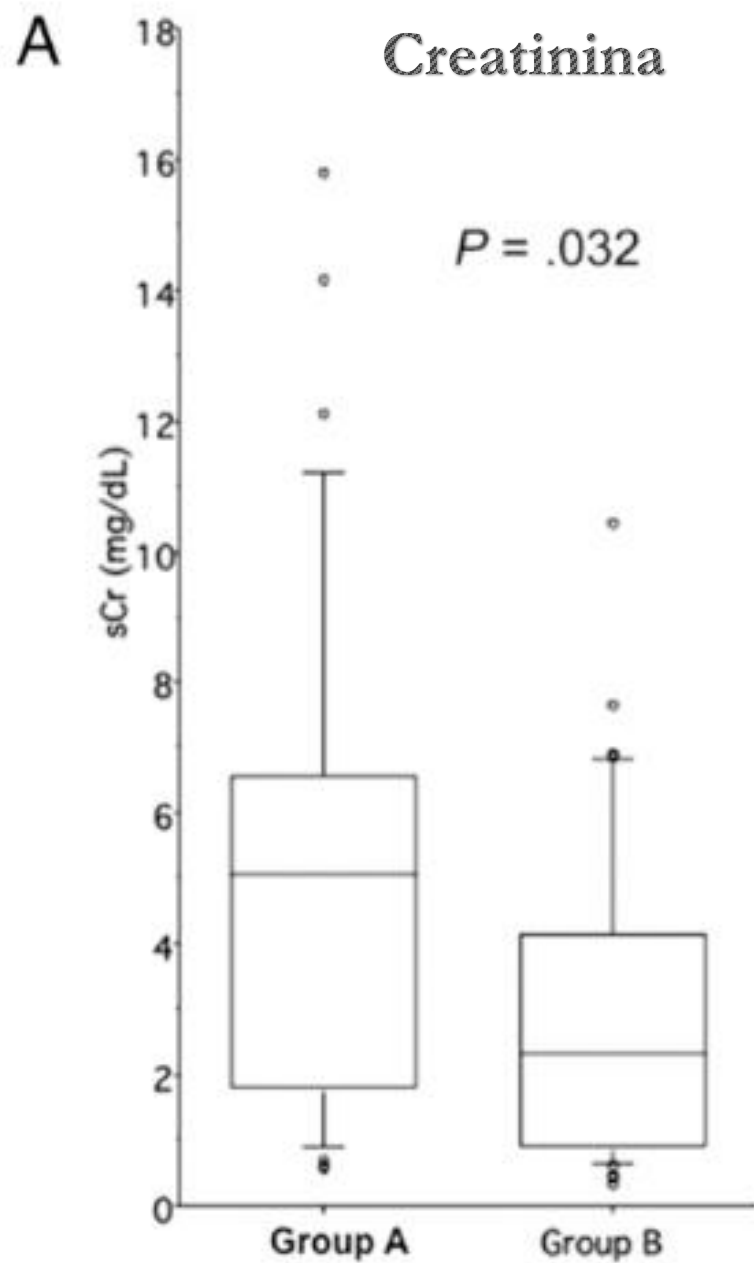
Peso relativamente
estable

TABLE 2 Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics (Median and IQR) During the First 4 d After HUS Diagnosis of Controls and of Patients Addressed to Early FI

	Group	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Wt (kg)	A	17.0 (12.4–19.2)	17.6 (12.7–20.5)	17.0 (12.3–19.4)	17.3 (12.4–20.1)	17.3 (12.3–19.8)
	B	14.4 (11.1–23.7)	16.1 (12.5–24.9)	16.2 (12.8–25.3)	15.8 (12.1–26.2)	15.8 (12.2–26.4)
SBP (mm Hg)	A	110 (100–122)	105 (95–119)	105 (99–115)	110 (100–119)	112 (101–129)
	B	109 (103–119)	109 (100–113)	109 (101–116)	105 (97–116)	104 (96–111)
DBP (mm Hg)	A	70 (60–78)	65 (54–77)	61 (58–68)	68 (61–76)	70 (57–77)
	B	69 (60–74)	68 (60–75)	68 (64–74)	69 (59–75)	68 (58–75)
PTL ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	A	67 (42–110)	59 (36–78)	67 (49–94)	78 (38–112)	102 (55–130)
	B	48 (32–87)	39 (24–74)	39 (25–88)	43 (20–87)	56 (27–106)
LDH (U/L)	A	3756 (1722–5192)	4164 (2480–5352)	5256 (2695–5898)	3989 (2156–5931)	3854 (2316–6382)
	B	2460* (994–3800)	2311* (1455–3838)	2433* (1463–3982)	2360* (1343–3953)	2179* (1180–3437)
sCr (mg/dL)	A	2.0 (1.1–3.3)	2.5 (1.5–4.1)	3.5 (1.4–4.5)	3.4 (1.2–5.3)	3.5 (1.2–4.2)
	B	1.4* (0.7–2.1)	1.5* (0.7–2.5)	1.3* (0.6–3)	1.5* (0.5–3.4)	1.2 (0.5–3.7)
Serum urea (mg/dL)	A	122 (78–203)	155 (105–198)	161 (122–203)	137 (114–212)	127 (92–168)
	B	105 (56–142)	107* (66–135)	111* (57–172)	106 (38–167)	90 (38–182)
Serum uric acid (mg/dL)	A	8.7 (6.7–11.1)	10.7 (8.1–11.5)	9.8 (7.9–12)	9.3 (7.4–11.9)	7.5 (6.1–9.5)
	B	8.6 (6.3–9.8)	8.3* (6.5–9.3)	7.8* (5–9.4)	6.7 (5–10.6)	6.8 (4.9–10.5)

DBP, diastolic blood pressure; PTL, platelet count; SBP, systolic blood pressure.

* $P < .05$ versus Group A.



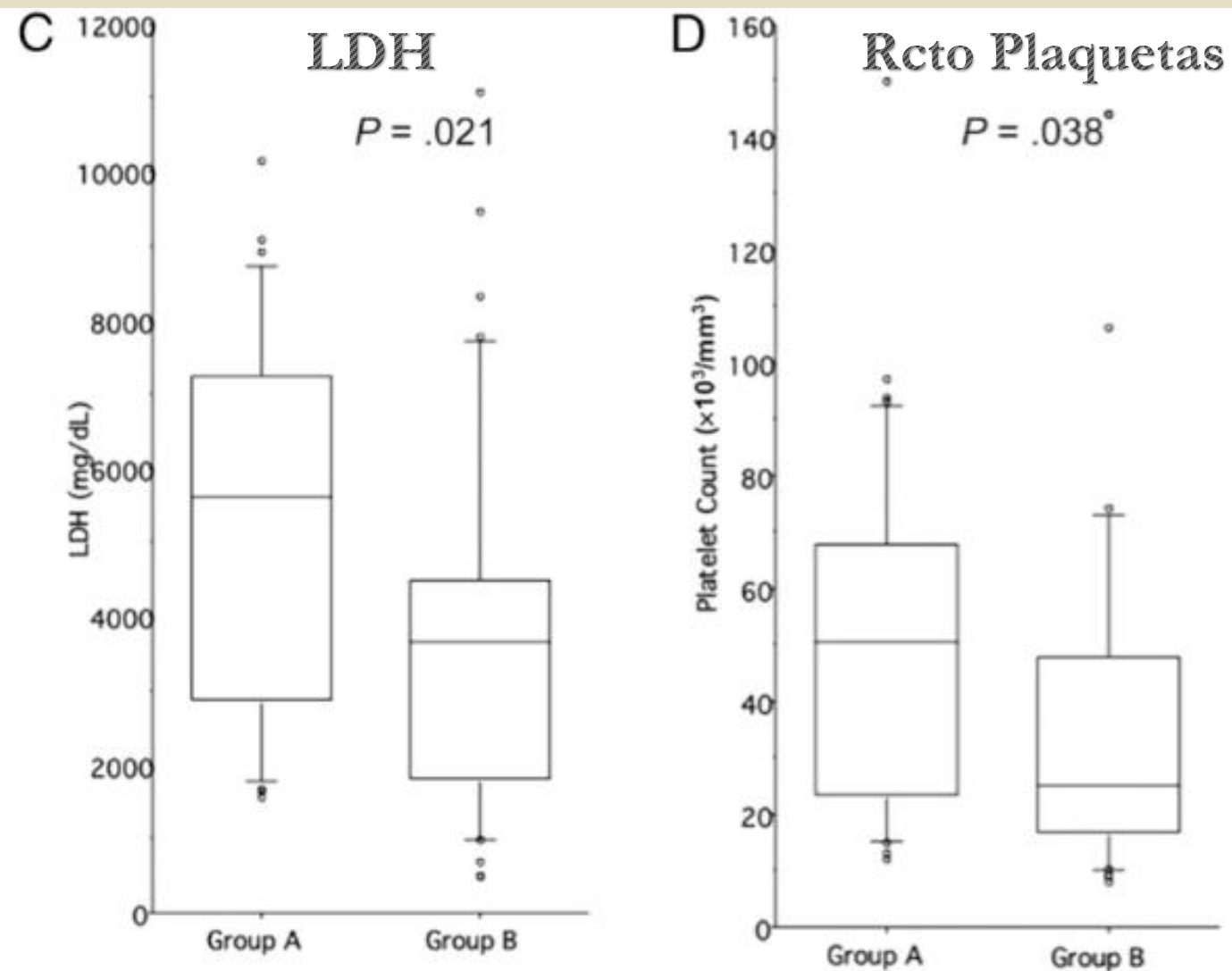


FIGURE 2

Peak values (and nadir for platelet count) of the most important laboratory parameters relevant to TMA severity in historical controls (group A) and in patients treated with early volume expansions (group B).

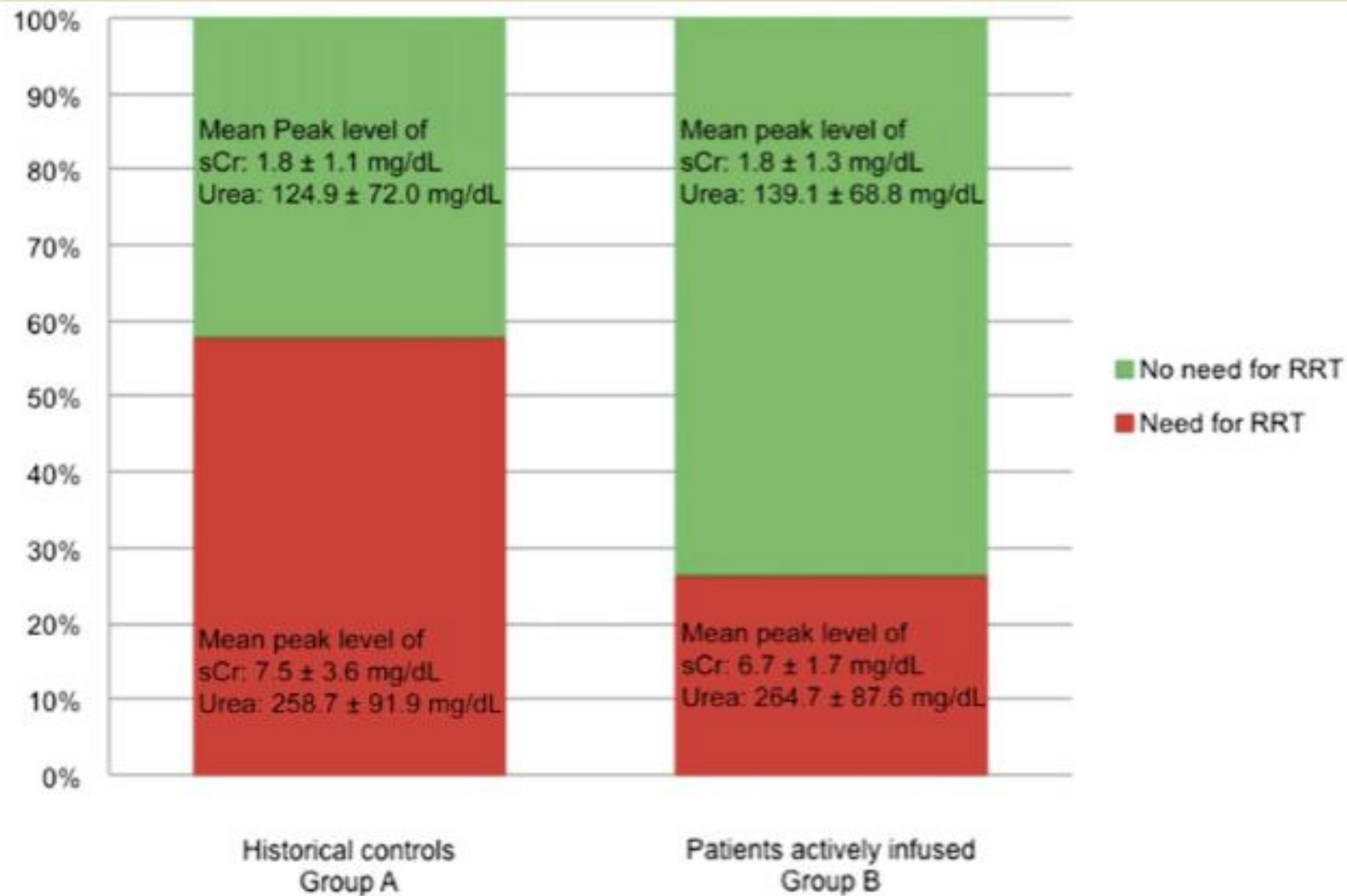


FIGURE 3

Rate of need for RRT in historical controls and in patients actively infused and respective peak of sCr in dialyzed and nondialyzed patients.

TABLE 3 Comparison of Short- and Long-Term Outcomes in Patients Addressed to Early FI (Group B) and in Controls (Group A)

	Controls (<i>N</i> = 38)	Volume Expansion (<i>N</i> = 38)	RR/GMR (95% CI)	<i>P</i>
Outcomes during acute phase				
Death, <i>N</i> (%)	2 (5.2)	0 (0)	NA	.49
CNS involvement, <i>N</i> (%)	9 (23.7)	3 (7.9)	0.33 (0.10–1.14)	.06
Need for RRT, <i>N</i> (%)	22 (57.9)	10 (26.3)	0.45 (0.25–0.83)	.01
Days of hospitalization, median (IQR)	12 (7–18)	9 (7–12)	0.75 (0.59–0.96)	.02
Days in PICU, median (IQR) ^a	8.5 (3.5–15.5)	2 (1–4.5)	0.31 (0.12–0.82)	.02
Long-term outcomes				
Extrarenal sequelae, <i>N</i> (%)	1 (2.6)	1 (2.6)	NA	.99
Renal sequelae				
Major (CKD II–V), <i>N</i> (%)	1 (2.6)	0 (0)	NA	.49
Minor (CKD I), <i>N</i> (%)	12 (34.3)	5 (13.2)	0.38 (0.15–0.98)	.03
Total patients with long-term sequelae, <i>N</i> (%) ^b	15 (39.5)	5 (13.2)	0.33 (0.13–0.83)	.01

GMR, geometric mean ratio; NA, not applicable.

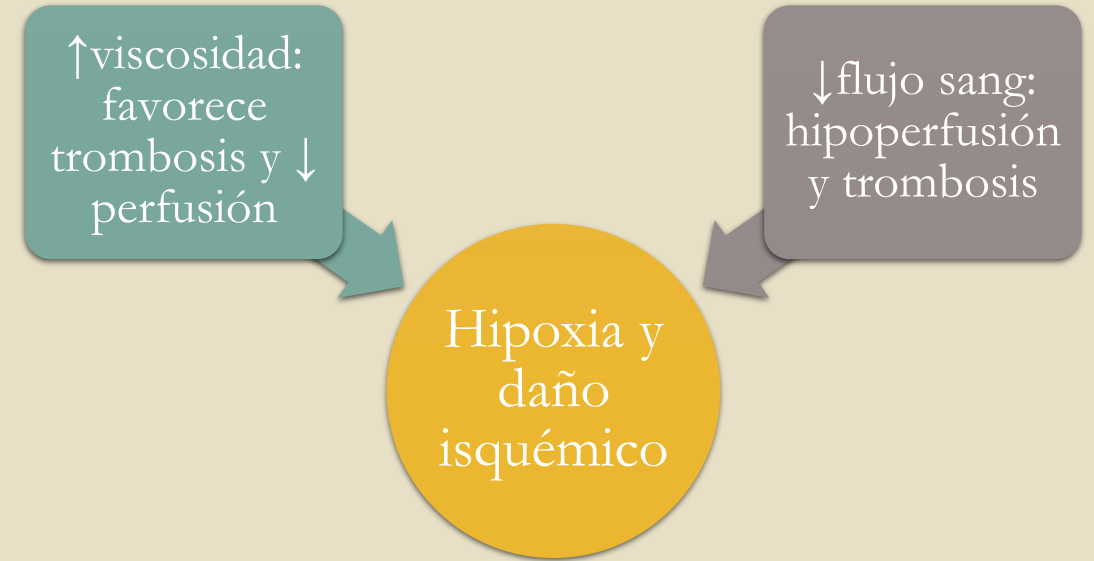
^a 8 patients in group A and 8 patients in group B.

^b Because renal and extrarenal sequelae are not mutually exclusive, the total of long-term sequelae exceeds the number of patients.

Discusión

- EV precoz en el curso de un SHU - ECTS tiene un **importante y positivo impacto** en la *tasa de mortalidad*, el *compromiso del SNC*, la *necesidad de TRR*, y *outcomes a largo plazo*
- Diagnóstico de deshidratación es complejo
 - × Concentración plasmática proteínas
 - × Hcto
 - × Pérdida de peso

- ↓ V intravasc + hemoconcentración



- EV precoz
 - Permitiría → mejorar la perfusión de órganos, minimizar la isquemia, prevenir el desequilibrio túbulo glomerular, y mantener el flujo tubular

Conclusiones

- EV precoz mejoraría los indicadores de microangiopatía trombótica y los outcomes a corto y largo plazo
- Estado de fluidos del paciente debieran ser evaluados en el momento del diagnóstico
- Deshidratación intravascular confirmada → corrección con solución isotónica independiente de la concentración de albúmina



G
R
A
C
I
A
S