

Doctor, ¿tiene cinco minutos?

Comité Editorial

Microangiopatía trombótica: síndrome urémico hemolítico

ALICIA FAYAD

La microangiopatía trombótica (MAT), es un síndrome clínico-patológico, caracterizado por “la oclusión con trombos intraluminales de la microvasculatura”.¹ Esta entidad fue descrita por primera vez en 1925,² y recién en 1952³ fue utilizado para describir las lesiones vasculares que acompañaban a la Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT).

Los eventos anatomopatológicos en este síndrome son diversos: engrosamiento de las paredes de arterias pequeñas, arteriolas y capilares, tumefacción y descamación del endotelio hacia el espacio subendotelial, formación de trombos intraluminales de plaquetas y fibrina; todo esto conduce a la oclusión intraluminal parcial o total de los pequeños vasos y a la fragmentación de los glóbulos rojos respectivamente. (Figura 1)

Los eventos clínicos observados son: anemia hemolítica microangiopática (AHMA), injuria isquémica a nivel de distintos órganos y trombocitopenia.⁴

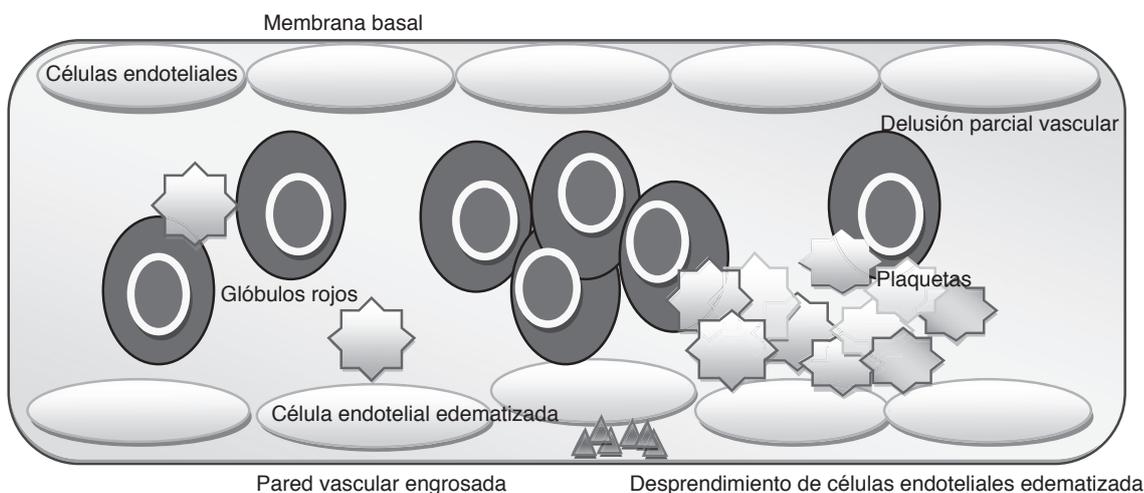
La MAT se encuentra asociada a múltiples enfermedades y hay factores que pueden precipitarla. (Figura 2)

El síndrome urémico hemolítico (SUH) fue descrito por Gasser⁸ en 1955. Aspectos clínicos durante la etapa aguda, su evolución y tratamiento fueron publicados en 1964 por el Dr. Gianantonio.⁹

En la práctica diaria, el 90% de los SUH es de causa infecciosa¹⁰ pudiéndose asociar o no a diarrea.

- Asociado a diarrea (D+), generalmente debida a infecciones por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC), siendo la

Figura 1. Microangiopatía trombótica: alteraciones intraluminales de pequeños vasos



* Servicio de Nefrología.
Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”.

Escherichia coli O157 el serotipo más frecuentemente aislado en nuestro país¹¹⁻¹². Se estima que entre el 10% y el 15% de los niños con infección por STEC evolucionan a SUH¹³.

- No asociado a diarrea: fundamentalmente por infecciones respiratorias debidas a *Streptococcus pneumoniae*.

El SUH asociado a diarrea, es la causa más común de injuria renal aguda (IRA) en niños menores de 5 años, con una incidencia anual de 0,2 a 4,28 personas por cada 100.000 por año en el mundo¹⁴. En nuestro país es de 12,2/100.000 niños menores de 5 años,¹⁵ 10 veces mayor en relación a los países desarrollados.

La mortalidad durante la etapa aguda es de 3-5%, el 20% del total de los niños presentan durante su evolución parámetros de daño renal, expresados por:

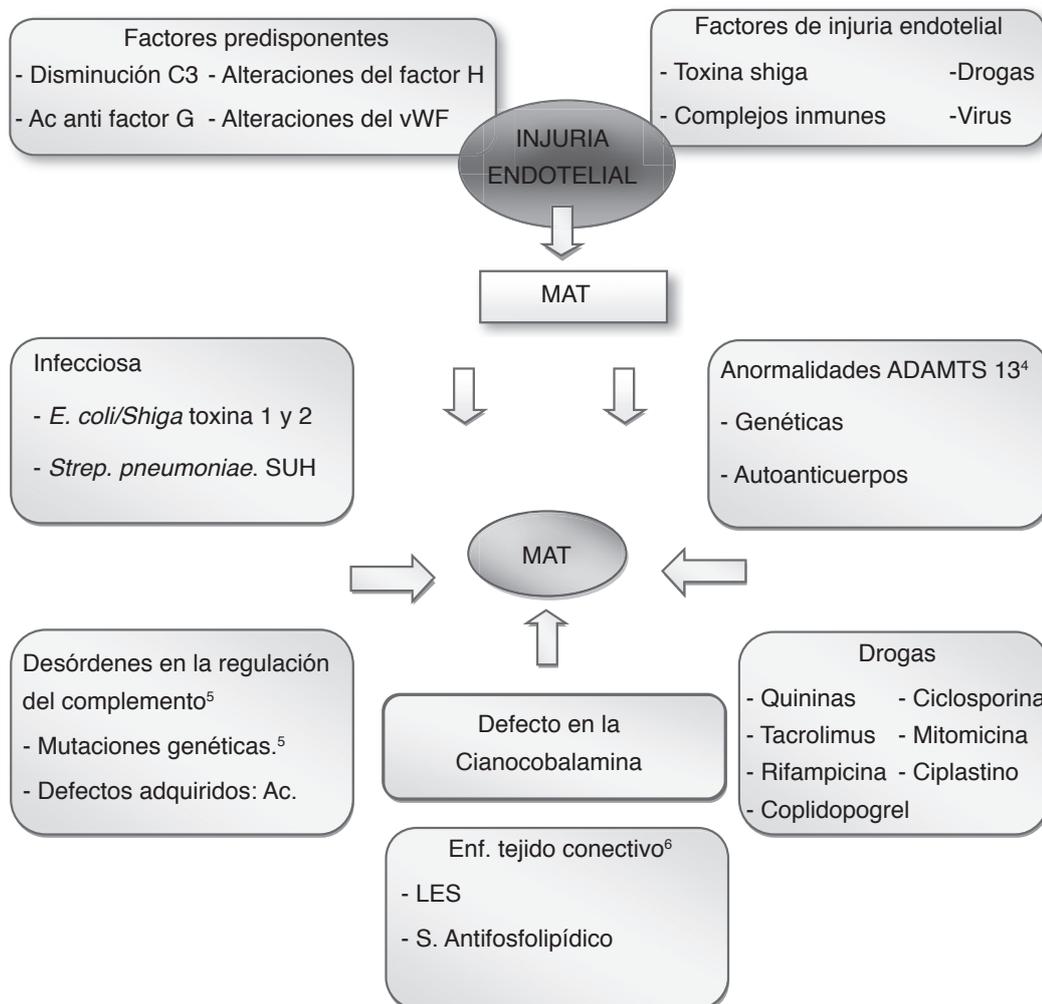
- Aparición de microalbuminuria / proteinuria
- Hipertensión arterial y/o disminución del filtrado glomerular expresado por aumento de la creatinina sérica.¹⁶
- El 8% desarrolla enfermedad renal crónica terminal.¹⁷

En nuestro país, el 20% de la población pediátrica en lista de espera para trasplante corresponden a niños con antecedentes de SUH.

FISIOPATOGENIA DEL SUH

Si bien la fisiopatología del SUH actualmente no está del todo dilucidada, hay consenso unánime acerca de la lesión primaria desencadenante: “daño de las células endoteliales” de los pequeños vasos del colon, riñón y sistema nervioso central fundamental-

Figura 2. Factores predisponentes y factores precipitantes de MAT.



mente. La *Shigella dysenteriae* subtipo I y la *Escherichia coli* productora de toxina Shiga, son los agentes etiológicos reconocidos como responsables de SUH D+.

La transmisión ocurre a través de la vía fecal oral por:

- Ingestión de alimentos contaminados (principalmente los elaborados a base de carne picada).
- Contaminación de verduras regadas con aguas contaminadas por heces bovinas.
- Contacto directo del hombre con los animales.

La STEC, coloniza en intestino, produce shigatoxina (STX), esta trasloca la mucosa intestinal, alcanzando la circulación sanguínea; se describen tres tipos: STX 1- STX 2 y la *subtilasa*.¹⁸ La STX tipo 2, se asocia con mayor riesgo de desarrollar SUH.

Estudios prospectivos recientes describen, que la aparición de la diarrea puede ocurrir hasta tres días después de la ingesta de alimentos contaminados, iniciada la diarrea este sería el período adecuado para la toma de

materia fecal buscando STEC y toxina Shiga o Verotoxina libre en materia fecal.

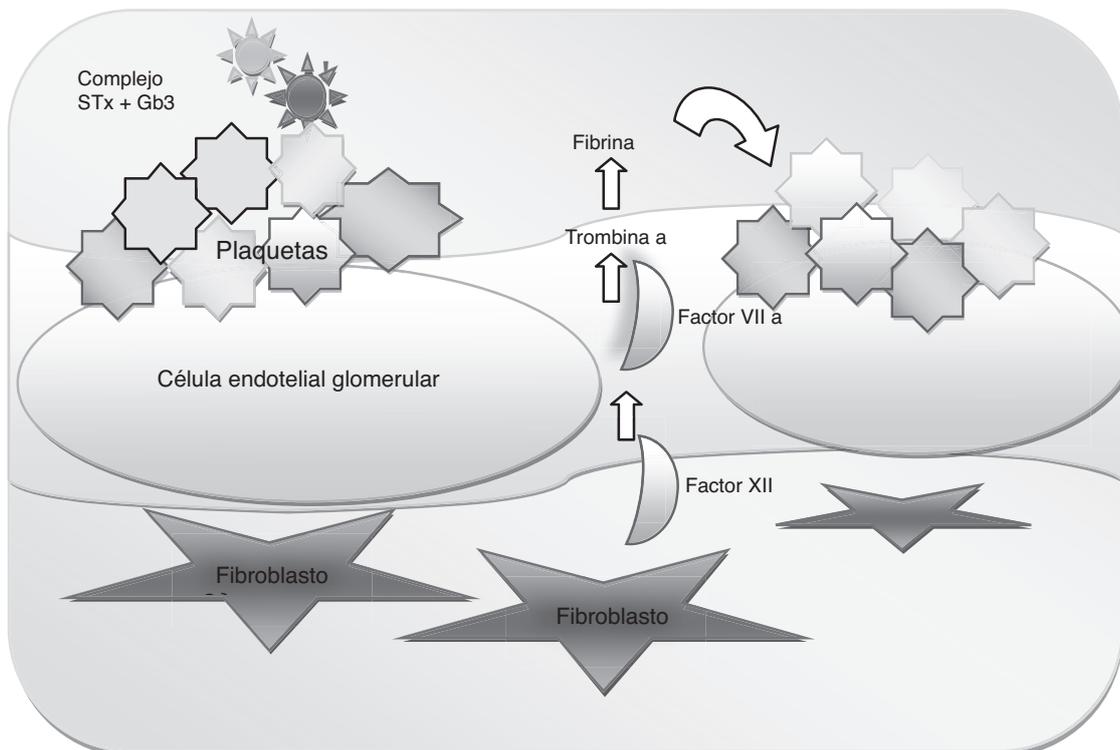
Durante el período de enteritis la STX I y 2 ingresan a la circulación por traslocación intestinal y generan una toxemia.

En este período de toxemia que dura aproximadamente 4 días, un 5-15% de los niños desarrolla injuria renal aguda.¹⁹

El complejo STX unido a su receptor GB3 (globotriaosilceramida), es internalizado por endosomas, y captado por el aparato de Golgi en donde por acción de la furina la subunidad A es clivada en dos fragmento A1 y A2, el primero remueve un residuo de adenina de la unidad ribosomal 28S, provocando inhibición en la síntesis proteica por bloqueo del ARN mensajero e induce a su vez a apoptosis.

A nivel endotelial, si el proceso inflamatorio local se perpetúa, se produce activación de la cascada de coagulación, iniciándose con la exposición del factor XII a, luego se activa el factor VII a, luego la Trombina, formándose bandas de fibrina intraluminales, finalizando la activación de la cascada de coagulación con la formación de trombos plaquetarios. (Figura 3)

Figura 3. Mecanismo de lesión endotelial



Estos procesos conducen a:

Anemia hemolítica microangiopática (AH-MA): se observan glóbulos rojos fragmentados, varios son los mecanismos probables:

- Pérdida de la capacidad elástica del GR al atravesar las bandas de fibrina (acción mecánica, osmolar).
- Disminución del ATP.
- Externalización de la fosfatidilserina, lípido de cara interna de la membrana eritrocitaria (eritosis).
- Aumento del “*shear stress*”.

Estos son algunos de los factores que condicionarían la ruptura del GR, generando anemia de severidad variable.

Plaquetopenia: alteración del número y funcionalidad de las plaquetas circulantes, determinando la aparición de petequias, hematomas, hemorragias.

Daño por isquemia, en distintos órganos entre ellos el riñón, expresando diferentes grados de insuficiencia renal, con disminución en el volumen de diuresis (oliguria hasta anuria), aumento de la creatinina sérica, acidosis, hiperkalemia, etc.

El tratamiento del SUH D+ continúa siendo conservador:

Ante la presencia de anemia, está indicado transfundir con glóbulos rojos desplasmatisados y en lo posible irradiados. Los criterios para esta intervención estarán dados no solo por el nivel de Hb, sino también por el estado hemodinámico del paciente. Un niño taquicárdico, con soplo, debe ser transfundido aún cuando los niveles de Hb sean superiores a 6 gr%.

- Desde el punto de vista clínico, si el paciente está anúrico por más de 24 h, y con compromiso neurológico, debe iniciarse terapia de soporte renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis). También cuando por los parámetros de laboratorio así lo indican (hiperkalemia, creatinina y urea elevada, acidosis severa, etc.).
- No debe transfundirse plaquetas ni plasma en el SUH D+.
- Manejo adecuado de líquidos en función de su estado de hidratación y del volumen de diuresis.
- Y aporte nutricional adecuado.

Los pacientes son controlados ambulatoriamente luego del alta para evaluación clí-

nica y controles de laboratorio en sangre y orina: a la semana, a los 15 días, al mes, al 6^{to} mes, y luego anualmente.

Se debe indicar dieta hiposódica hasta el 6^{to} mes post alta y normo proteica durante el resto de la vida del paciente.

Dado el severo impacto en salud de esta enfermedad es necesario:

- Promover normas de higiene y hábitos alimentarios saludables.
- Educar a la población acerca de la enfermedad.
- Políticas de estado adecuadas, con controles estrictos en los distintos niveles de la cadena agroalimentaria (frigoríficos, faenamiento de animales, seguridad y normas de calidad en el manejo de alimentos).

Estas herramientas aplicadas idóneamente nos permitirían disminuir la prevalencia de esta enfermedad en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Ann Rev Pathol* 2008; 3:249-27.
2. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch Inter Med* 1925; 36: 89-93.
3. Symmers WSC. Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia (thrombotic microangiopathy). *Br Med J* 1952; 2: 897-903.
4. Tsai HM. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2006; 70:16-23.
5. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112: 4948-52.
6. Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, et al. A 12 year-old girl with hemolytic uremic syndrome as initial symptom of systemic lupus erythematosus and a literature review. *Am J Nephrol* 2002; 22: 576-80.
7. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, et al. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 730-736.
8. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, et al. Hämolytisch-urämische syndrome bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85: 905-9.
9. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F, Ruttly A, et al. Hemolytic uremic syndrome. *The journal of pediatrics* 1964; 64: 478-91.

10. Desch K, Motto D. Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2457-60.
11. De Christófano M, Fayad A, Gianantonio C, et al. Síndrome urémico hemolítico de la infancia. Su relación con la presencia de verotoxina libre en materia fecal. *Arch Argent Pediatr* 1986; 84: 339-42.
12. Rivas M, Voyer L, Tous M, Leardini N, y col. Detección de *E. Coli* O157 productor de Verotoxina en pacientes con síndrome urémico hemolítico. *Medicina* 1990;50:571.
13. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga- toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1749-1760.
14. Serna A, Boedeker EC. Pathogenesis and treatment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:38-47.
15. Comité de Nefrología SAP y Servicio de Fisiopatología INEI-ANLIS. Hospital Dr. C. Malbrán; 2004.
16. Fayad A, Vallejo G, Cánepa C. Síndrome urémico hemolítico en la infancia. Nuestra experiencia en 1026 pacientes. *Revista del Hospital de niños R. Gutiérrez* 2000.
17. Verweyen HM, Karch H, Brandis M, Zimmerhackl LB. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection: following transmission routes. *Pediatr Nephrol* 2000;14:73-83.
18. Paton AW, Paton JC. *Escherichia coli* subtilase cytotoxin toxins. *Basel* 2010; 2(2): 215-28.
19. Keir L, Coward R. (2011). Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatr Nephrol* 2011;26:523-33.