



Síndrome hemolítico urémico

Dra. Carolina Sugg Herrera.

Nefróloga HEGC

Profesora adjunta Universidad de Chile.

2020



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Introducción

- **Triada:**

- Anemia microangiopática.
- Trombocitopenia.
- IRA.

- **Histología:** Microangiopatía trombótica.***

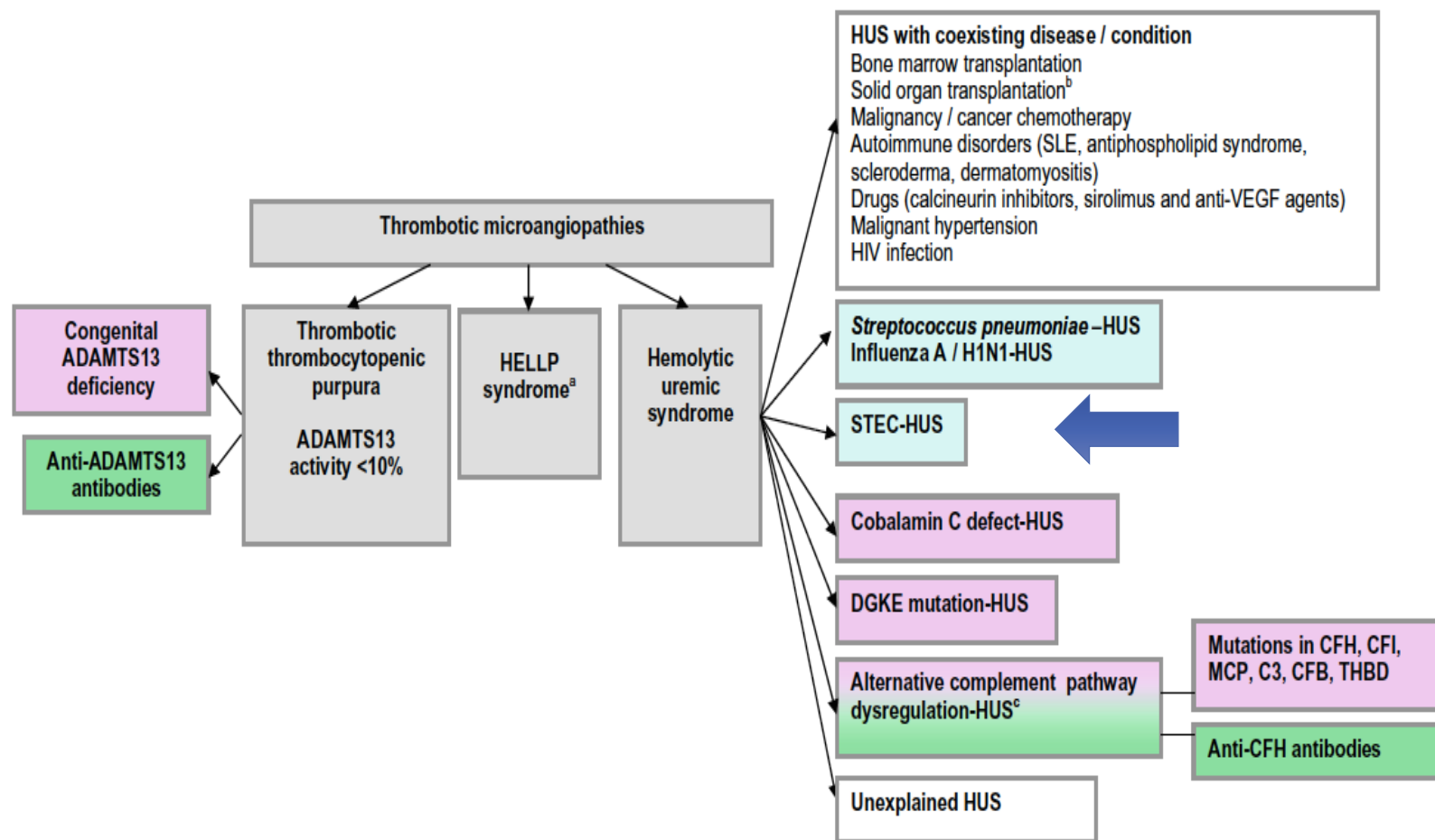
- **Órganos afectados:** Riñón, intestino, cerebro, hígado y páncreas.
- Similar a PTT.
- 2/3 de SHU D+ requieren diálisis.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



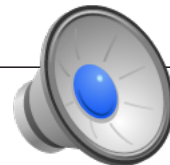
Clasificación



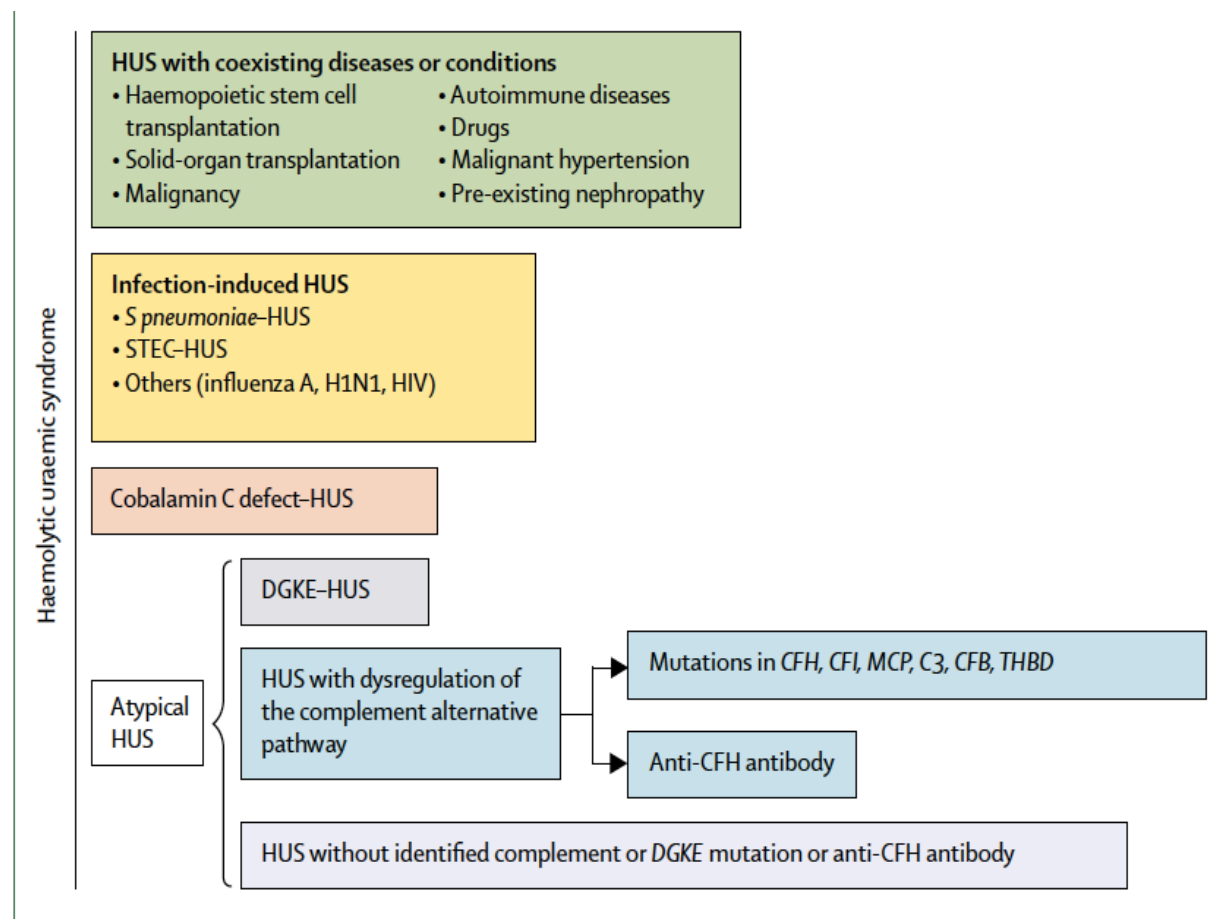
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

mento
ugía Infantil Sur

Type of HUS / TTP	Specific Cause		
Infection related	Shiga toxin producing E. coli / Shigella infection Pneumococcal infection HIV Other viral or bacterial infections		Diarrhea or typical
Complement factor abnormality	Factor H deficiency Factor I deficiency Membrane cofactor protein deficiency Factor B excessive activity Complement 3 excessive activity	Genetic mutation (AD) /Acquired antibody	No Diarrhea or atypical
ADAMTS13 deficiency	Genetic mutation (AR), acquired antibody		
Cobalamin metabolism defect	Genetic mutation (AR)		
Miscellaneous	Connective tissue disease Transplantation Drugs Malignancy	Radiation Pregnancy Unknown	



Clasificación Sd hemolítico urémico



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Mecanismos



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

artamento
y Cirugía Infantil Sur

Triggers of vascular injury

- Shiga toxin
- Viruses
- Immune complexes
- Drugs

Predisposing Conditions

- Decreased C3 levels
- Decreased factor H availability/activity
- Anti factor H autoantibodies
- Abnormal vWF cleaving protease activity

Endothelial cell damage



Thrombotic Microangiopathy



Microangiopatía trombótica

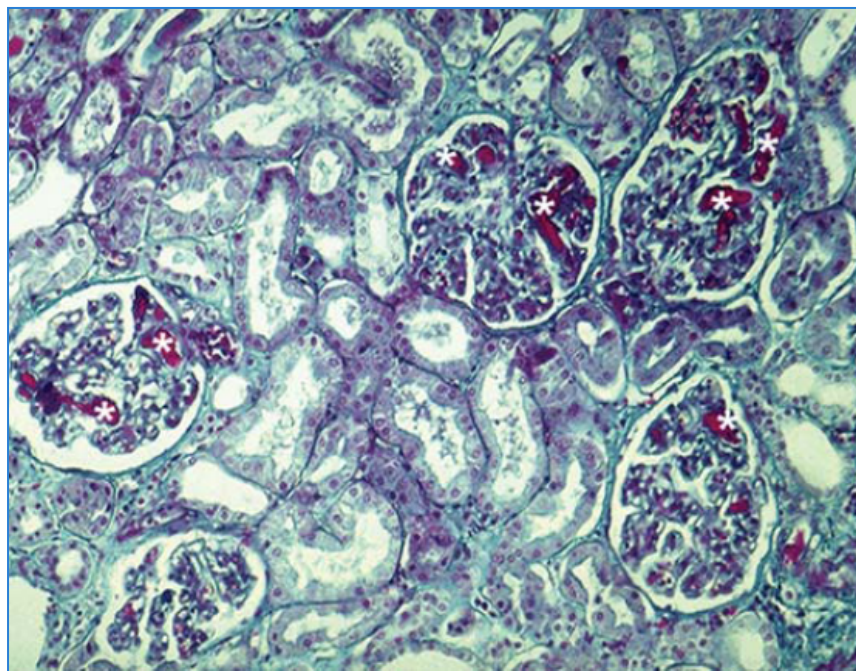


Fig. 1. Example of renal biopsy findings in TMA showing fibrin thrombi in the glomeruli (labeled with *).



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





SHU - STEC



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



SHU- STEC (E coli productora de tóxina shiga)

- Causa más frecuente de IRA en niños.
- **Triada:**
 - Anemia hemolítica, Hg < 10 gr/dl, GR fragmentados.
 - Trombocitopenia < 150.000.
 - IRA con creat plm > p97 ó VFG < 80 Lt/min/1,73 m² .
- **Incidencia:**
 - Alemania y Austria:
 - 0.7-1/100.000 < 15 años.
 - 1.5-1.9/100.000 < 5 años.
 - Argentina: 22/100.000 .
 - Chile: 3-4/100.000



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



SHU- STEC

70% cepa
Latinoamérica

- **Gatillante:**
 - E. Coli O :157:H7 , O 113, O 111, O26.
- **Fuente de infección:**
 - Carne de bovino (reservorio de E. coli enterohemorrágica).
 - Leche no pausterizada.
 - Cocción insuficiente de la carne.
 - Alimentos contaminados.
 - Transmisión fecal- oral.
 - Dosis infectiva con < 100 colonias. Ri 10- 15%.
- **Secuelas:**
 - 10% sin secuelas.
 - 26% IR
 - 8% IRT ó muerte
- **Mortalidad:3%**



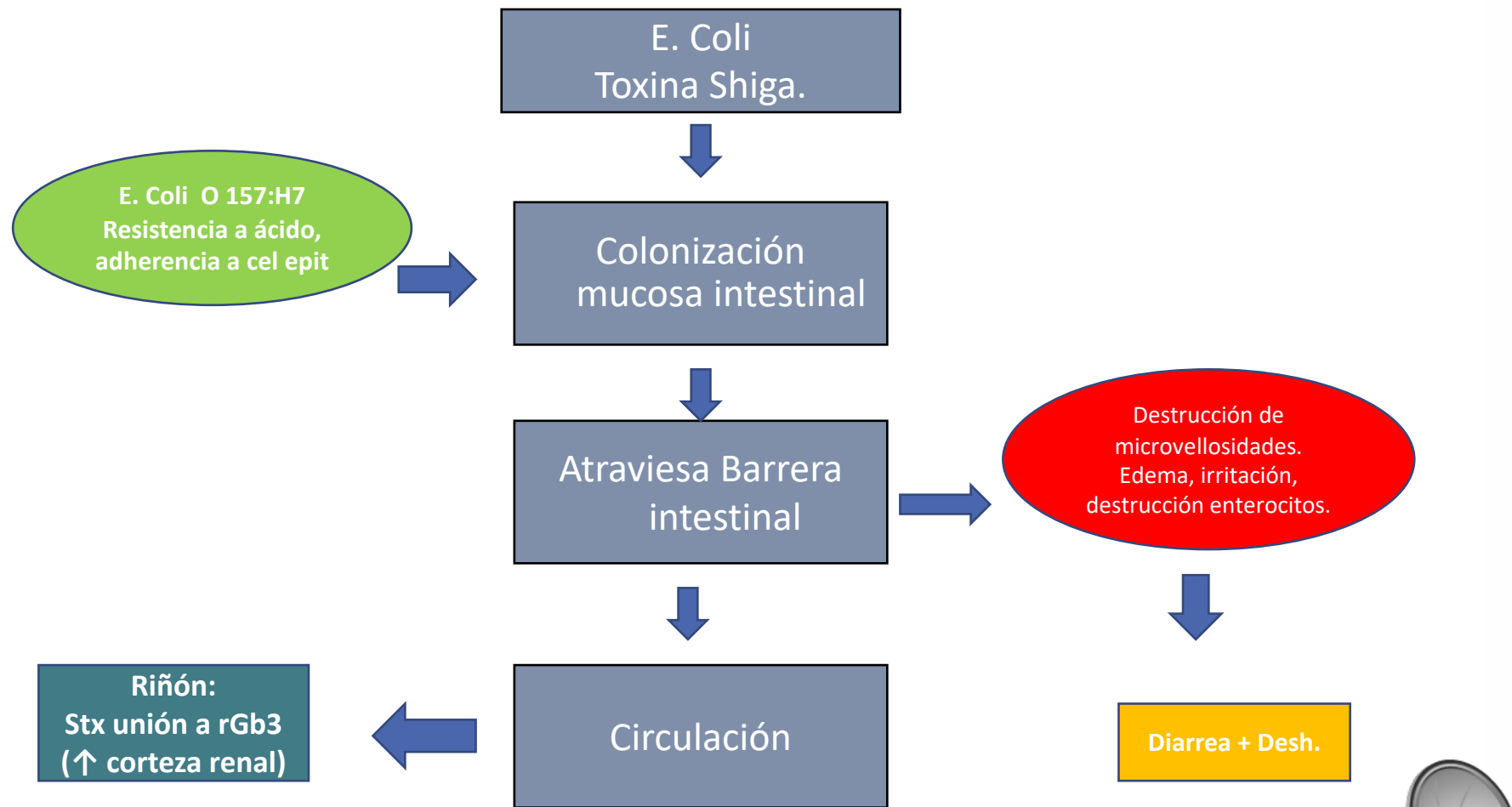
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Eur J Pediatr (2010) 169:7–13

Fisiopatología



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

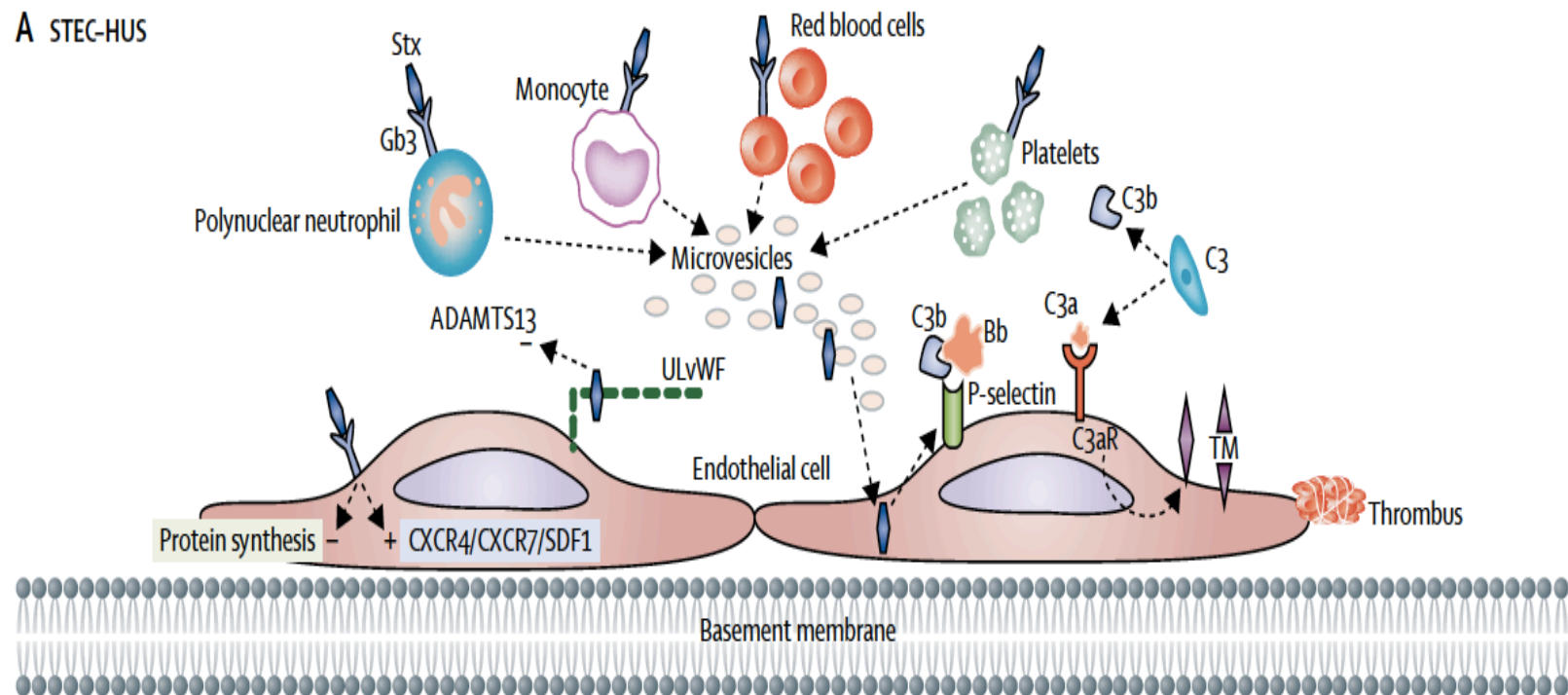




FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

A STEC-HUS

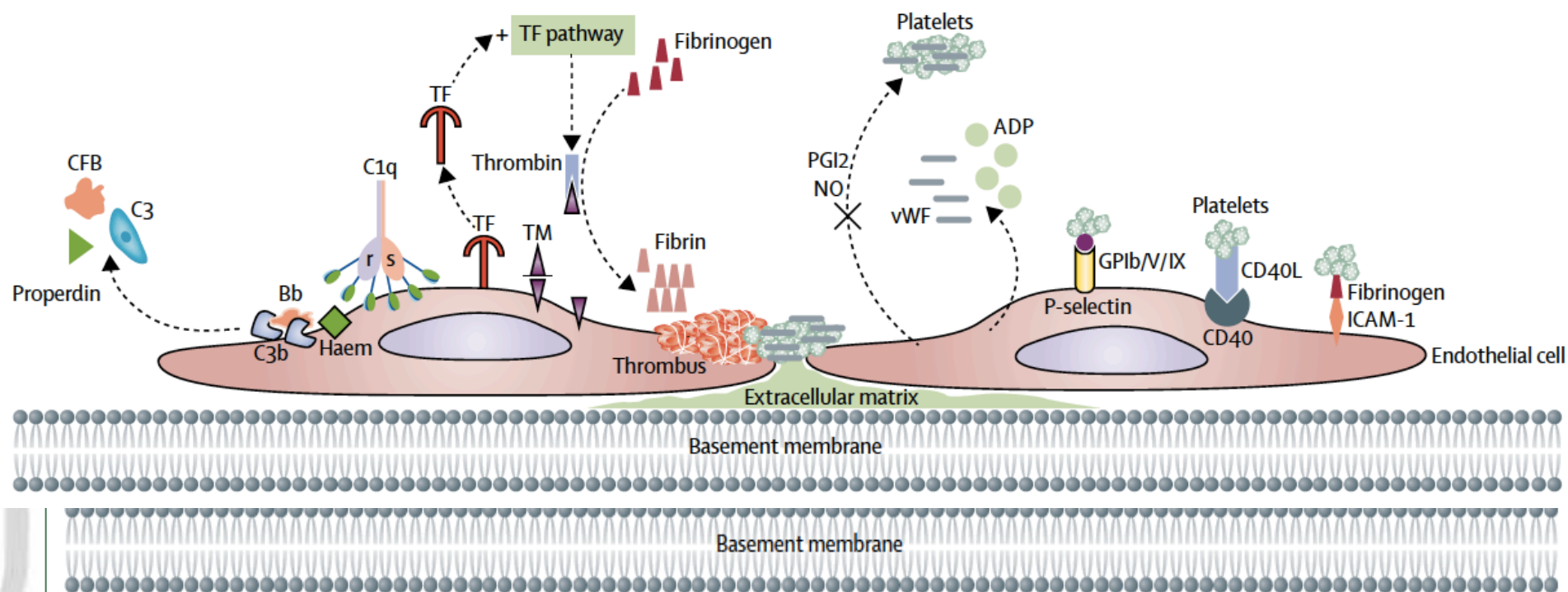




FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

F Common final phenotype of endothelial cell in HUS



Patogenia toxina shiga.

- ECHEC: STx1 y STx2.
 - Tipo 2: Diarrea hemorrágica + SHU.
 - Tipo 1: Asintomática o diarrea no complicada.
 - Estructura común: 1 sub A (32 Kd) y 5 Sub B (7,7 Kd).
 - Unión a receptor Gb3Cer más afinidad con STx1, difícil unión y liberación de STx2 (más tóxica).



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Patogenia toxina Shiga.

- Unión a G3bCer:

- Ingresa a célula → A Golgi → RE (proteasa) → Citosol → rRNA- N – glicosidasa (-) síntesis proteica.
- Unión en DNA nuclear (+) caspasas → Apoptosis (Cel intestinal, renal, monocitos).
- Up regulation endoletina- 1 → vasoconstricción.
- Daño endotelial: cascada inflamatoria : Amplificación (IL- 1B; IL-6; IL-8, TNF α)
 - Disfunción vascular.
 - Reclusión de leucocitos y plaquetas.
 - Trombo y depósito de fibrina.

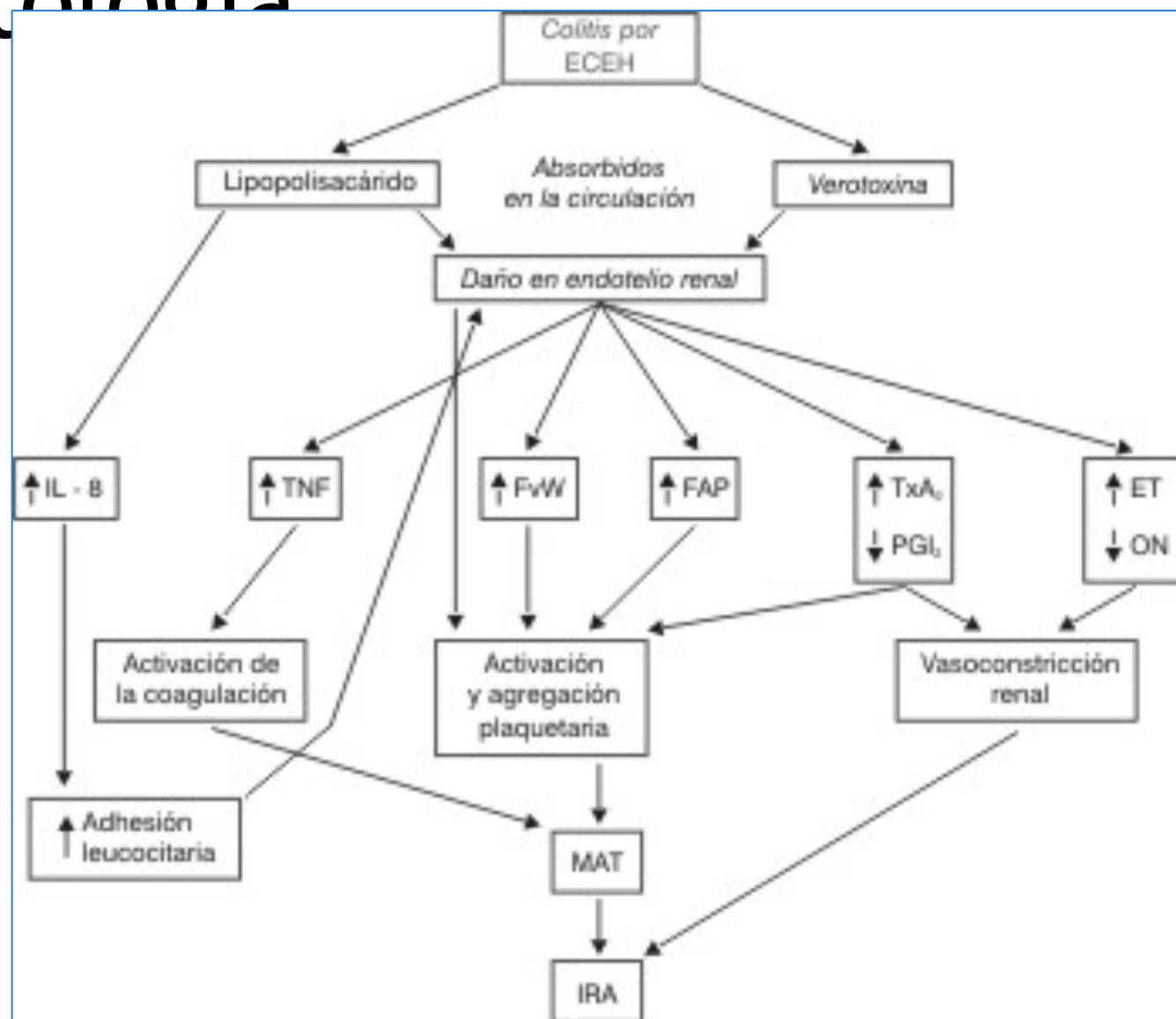


FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Fisiopatología



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Mayor riesgo de SHU

- Pródromo severo.
- Rcto leucocitos > 13.000
- Uso de ATB
- Uso de antiespasmódicos.
- Menor de 10 años.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Lancet 2005; 365: 1073-80

Progresión infección E. Coli O 157:H7

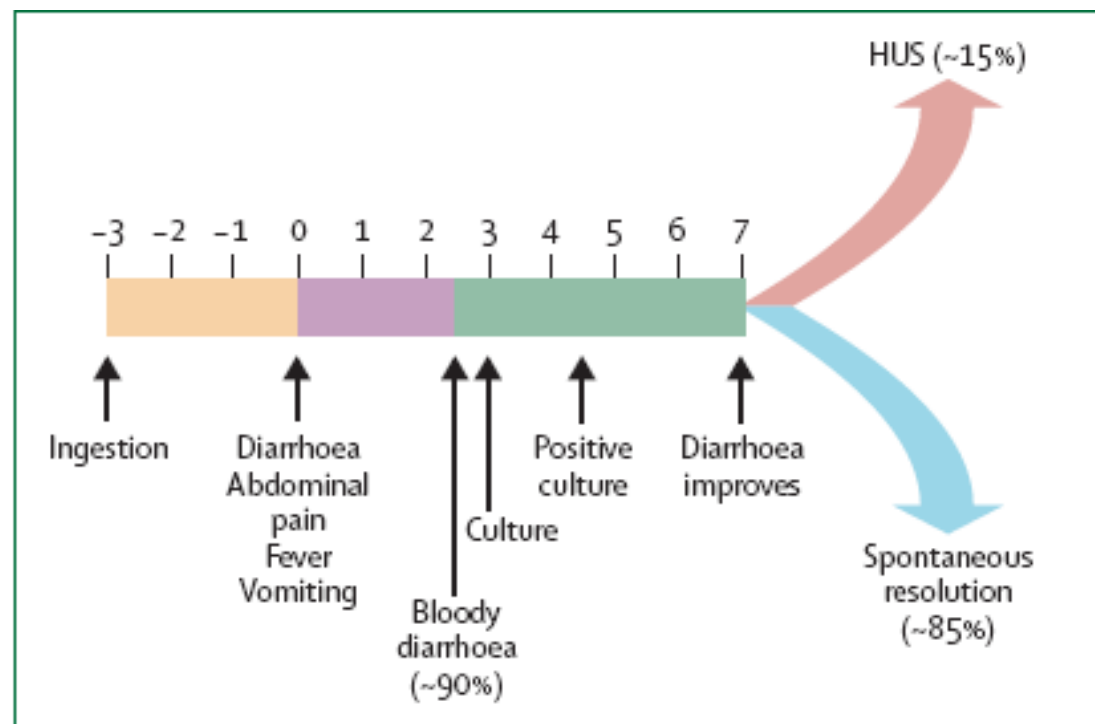


Figure 3: Progression of E coli O157:H7 infections in children



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Lancet 2005; 365: 1073-80

Clínica SHU-STEC

- **Pródromo:** Diarrea (91%) + deshidratación de grado variable. Dolor abdominal, vómitos, disentería, fiebre.
- **Hematológico:** palidez, purpura, equimosis, hepatomegalia, esplenomegalia.
- **Renal:** hematuria (primero microscópica), edema, HTA (25%).
- **Neurológico:** Convulsiones, coma, edema cerebral.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Laboratorio SHU D +

- Hg < 10 gr/dl.
- Esquistocitos.
- Trombocitopenia < 150.000.
- Cl creatinina < 80 ml/min/1.73 m².
- ↑LDH (hemolisis).
- ↑Reticulocitos.
- ↑Bilirrubina indirecta.
- ↓ Haptoglobina.
- Coprocultivo. Agar Mc Conkey
- Detección de toxina en deposiciones (varias semanas)
- PCR enetropatógenos.
- Test de coombs (-)

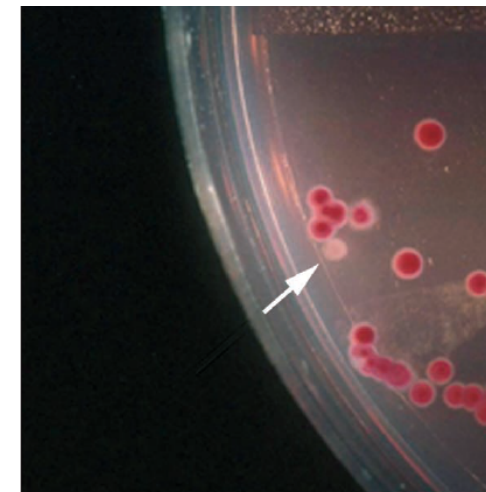
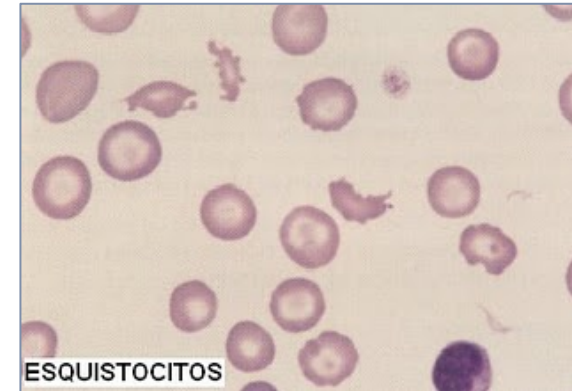


Figure 2: E coli O157:H7 on a sorbitol-MacConkey agar plate
Arrow indicates distinctive colourless E coli O157:H7 colony.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Tratamiento

- Prevención
- Soporte
- Situaciones de Riesgo vital: PF- eculizumab

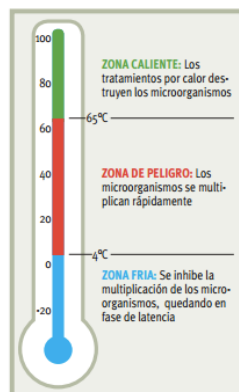


FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Prevención



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Prevención

- Durante hospitalización asilamiento de contacto.
- Niños con SHU STEC requieren 2 coprocultivos negativos para volver a su establecimiento escolar.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Tratamiento soporte. SHU- STEC

- **Expansión con SF inicial disminuye riesgo de compromiso renal.**
- **Balance de fluidos.**
- **Asegurar nutrición.**
- **Transfusión de GR:** Hg < 7mg/dl.
- **Tx plaquetas:** Hemorragia activa, necesidad de procedimiento invasivo, plaquetas < 10000,
- **Tratamiento antihipertensivo**
- **Evitar nefrotóxicos, narcóticos** (favorecen convulsiones en iRA)
- **Antibióticos: Controversial. Por ahora se aconseja NO utilizar**



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Tratamiento soporte. SHU- STEC

- **Diálisis aguda:**

- Alt HE refractaria a manejo médico (hiperkalemia- AM . Hiponatremia- hiperfosfemia)
- Sobregarga de volumen (EPA_ IC- anuria)
- Necesidad de optimizar aporte nutricional.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Complicaciones SHU

- **Neurológicas:** 10%

- Irritabilidad, letargia, confusión, coma.
- Trombosis, hipoxia- isquemia, AVE trombótico o hemorrágico.
- Convulsiones y coma.

- **Cardiaco:** 10%.

- I. cardiaca.

- **Pulmonar:**

- EPA.
- Distress.
- Derrame pleural.

- **GI:**

- Perforación y necrosis intestinal.
- Pancreatitis.
- Intolerancia a glucosa.

- **Hematológicas.**

- **Hiperkalemia.**

- **Hiperfosfemia**



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Lancet 2005; 365: 1073-88

SHU- STEC: Pronóstico.

- Resolución espontánea 1- 3 semanas.
- 5-10% mortalidad por complicaciones extrarrenales.
- Daño renal persistente en 5- 25% de los casos.
- **Seguimiento:**
 - Proteinuria.
 - HTA.
 - ↓ VFG.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





Haemolytic uraemic syndrome

HUS with coexisting diseases or conditions

- Haemopoietic stem cell transplantation
- Solid-organ transplantation
- Malignancy
- Autoimmune diseases
- Drugs
- Malignant hypertension
- Pre-existing nephropathy

Infection-induced HUS

- *S pneumoniae*-HUS
- STEC-HUS
- Others (influenza A, H1N1, HIV)

Cobalamin C defect-HUS

Atypical HUS

DGKE-HUS

HUS with dysregulation of the complement alternative pathway

Mutations in *CFH*, *CFI*, *MCP*, *C3*, *CFB*, *THBD*

Anti-*CFH* antibody

HUS without identified complement or *DGKE* mutation or anti-*CFH* antibody



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



SHU STEC (-)

- Frecuencia 5-10% de SHU.
- Esporádico o familiar.
- Familiar (AD, AR).
- No asociado a toxina Shiga.
- Clínica similar pero Sin pródromo de diarrea.
- Pueden debutar con convulsiones y alteración de conciencia
- Afectados con alto riesgo de Falla renal terminal.

- **Gatillantes:**

- Infecciones no entéricas. *S. pneumoniae*
- Virus.
- Drogas.
- Enf. Malignas.
- Transplantados.
- Embarazo.



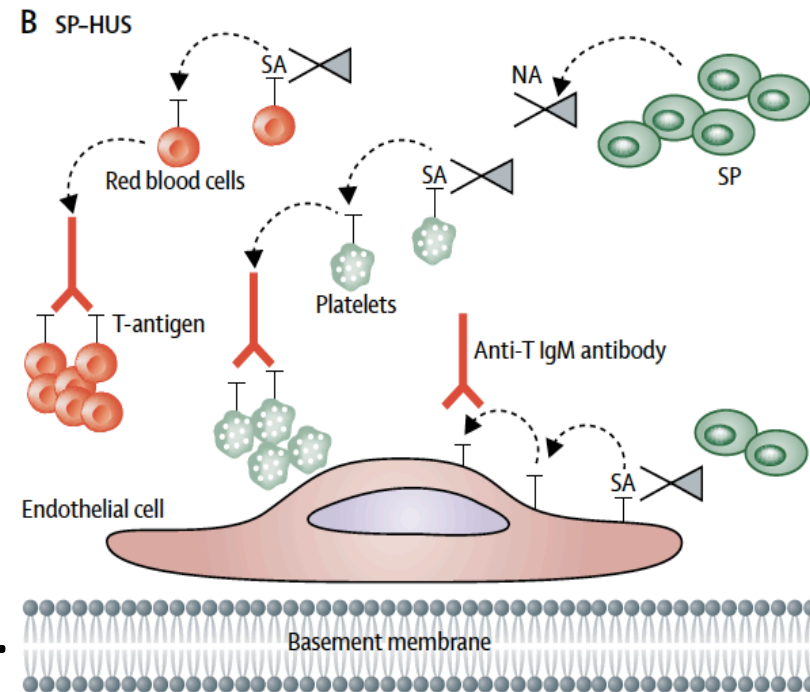
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



SHU asociado a infección por *S. Pneumoniae*

- Infecciones invasoras (neumonía, empiema, meningitis, pericarditis, peritonitis, bacterimia, mastoiditis)
- *Pneumococo* tiene neuroaminidasa y expone a TAg actúan Ac y se gatilla cascada inflamatoria:
 - Daño endotelial.
 - Anemia hemolítica.
 - Agregación y consumo de plaquetas.
 - IRA.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

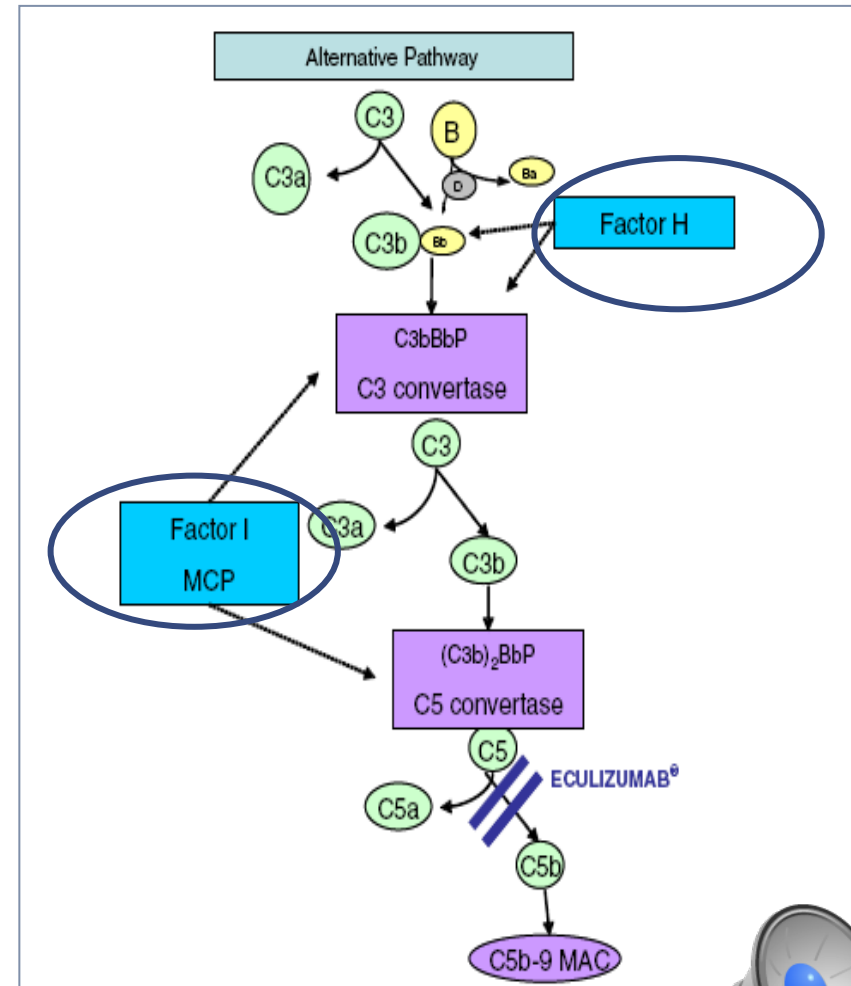
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



SHU Atípico

- Defectos en inhibición en vía alterna del complemento:
 - Mutaciones del factor H (10-20%).
 - Mutaciones del factor I.
 - Defectos en inhibidor de CD46.
 - Mutaciones del complemento.
- Endotelial: Alt estructural (Actv complemento), trombosis, obstrucción luminal.
- TTO: Plasma-Plasmaferesis-Eculizumab

Explica > Ri de recurrencia.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

SHU NO asociado a STEC

- **Laboratorio:**

- Similar a SHU STEC.
- C3 bajo en forma prolongada (Déficit de FH- FI 50% con C3 Normal). 
- C4 normal.
- Ac – FH-FI.
- Test de coombs (+) SHU *S. pneumoniae*.
- Defecto en cobalamina: Homocisteinuria, homocisteinemia, aciduria metilmalónica. Niveles de B12 normales.
- Screening HIV.
- Enfermedades autoinmunes: ANA- Anti dsDNA .
- Medición FH, FI, MCP, ADAMST13 y AC- FH/ADAMST13 previo a tto con plasma.
- Estudio genético de la mutación.



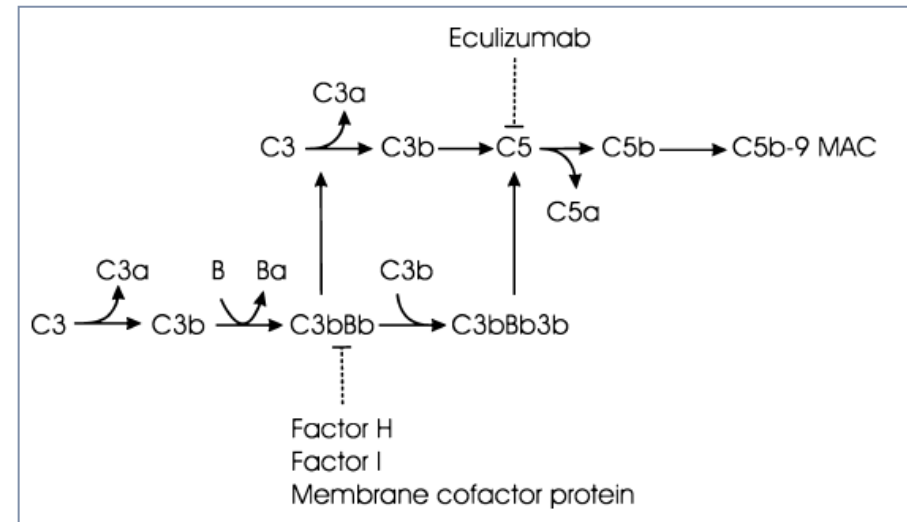
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



SHU NO asociado a STEC: Tratamiento.

- Tratamiento de soporte a todos.,
- **SHU por *S. Pneumoniae*:** Tto ATB, No recomendada PF.
- **SHU atípico:**
 - Plasma
 - Plasmaferesis con recambio con Plasma.
 - Eculizumab
- **Alteraciones en metabolismo cobalamina:**
 - Hidroxicobalamina oral.
 - Acido fólico.
- **ERCT secundaria: Tx renal.**



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



SHU STEC (-) Pronóstico

- **Pronóstico:**

- No infeccioso: 25% mortalidad en fase aguda, 50% progresa a IR.
- Más severos los déficit de FH y FI.
- Fracaso trasplante renal en déficit de FH e FI es de 80% a los 2 años.
- Mortalidad por déficit ADAMST13 10-20%.

- **Seguimiento a largo plazo:**

- Proteinuria.
- HTA.
- IRC

British Journal of Haematology, **148**, 37–47 2009



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Bibliografía

- Hemolytic uremic syndrome. Fekhour F, Zuber J, Fremieux-Bacchi-Loirat C. Lancet 2017: 390-681-696.
- An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Loirat C, et al. Pediatric Nephrology 2016; 31: 15-39.
- Síndrome hemolítico urémico asociado a toxina Shiga. ¿cómo prevenirlo?. Cavagnaro F. Rev Chil Pediatr; 2019;;90,(2): DOI:10.32641/rchped.v90i2.1044.
- **Contacto:** carolasuggh@gmail.com



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

