



SUH en los menores de 6 meses: alternativas diagnósticas

Dra. Flavia Ramírez

**7° Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica
23 al 25 de abril de 2018
Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

**S
U
H**

Desregulación de la vía alterna del complemento

Mutación de FH, C3, FI, FB, THBD, MCP

Aciduria metil-malónica y homocistinuria

Ac anti FH

Déficit de B12

PTT

Déficit congénito de ADAMTS 13

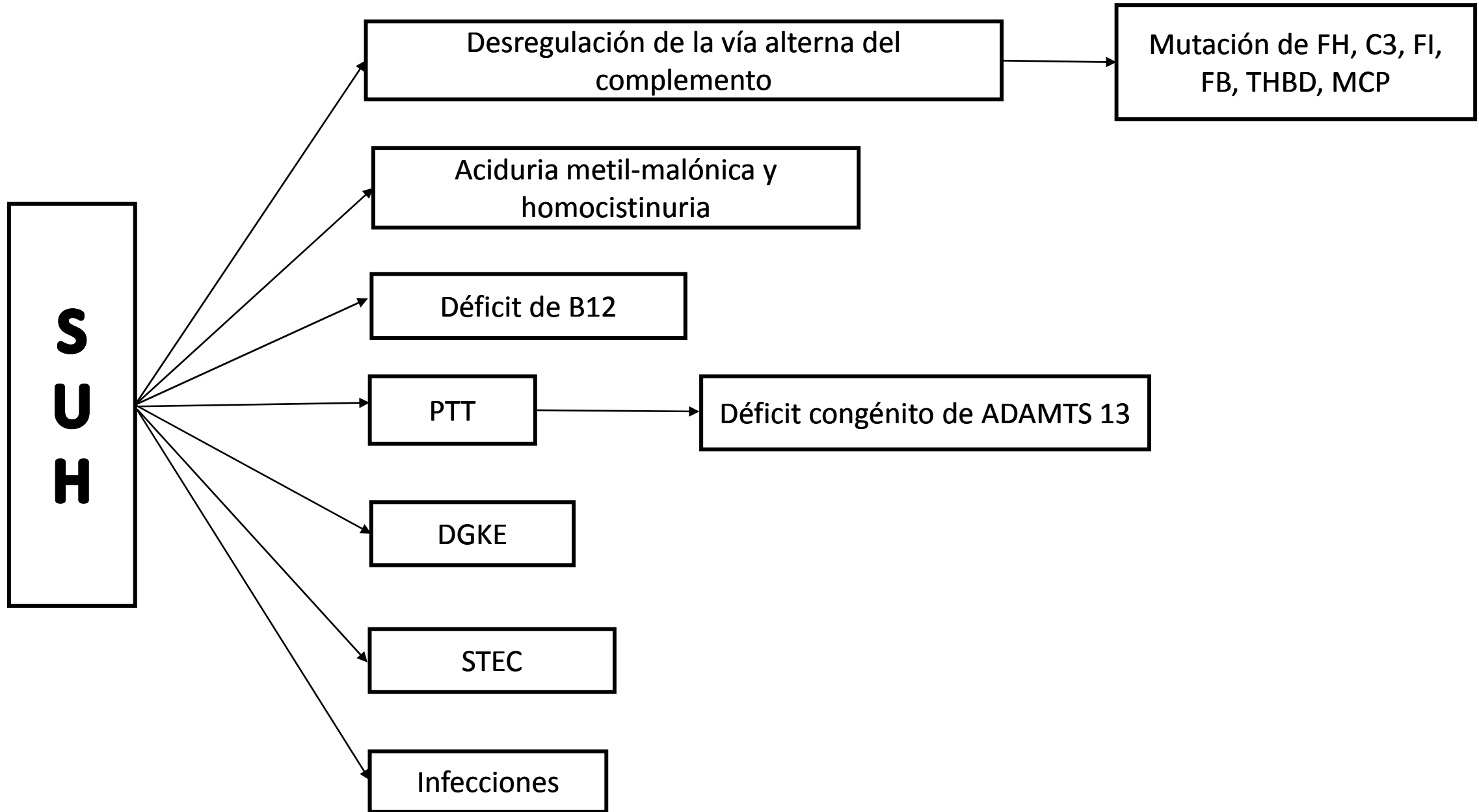
DGKE

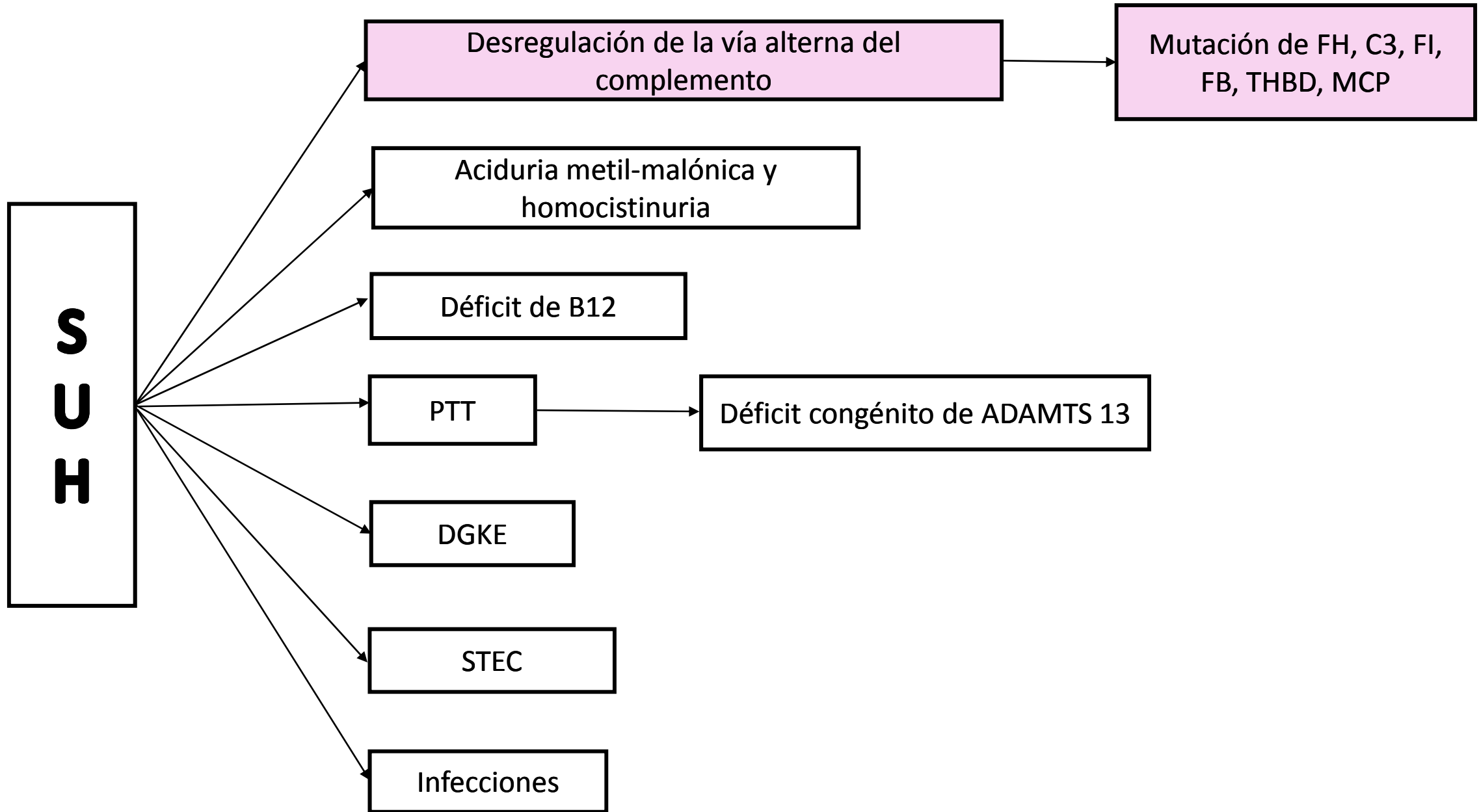
Ac anti ADAMTS 13

STEC

Infecciones

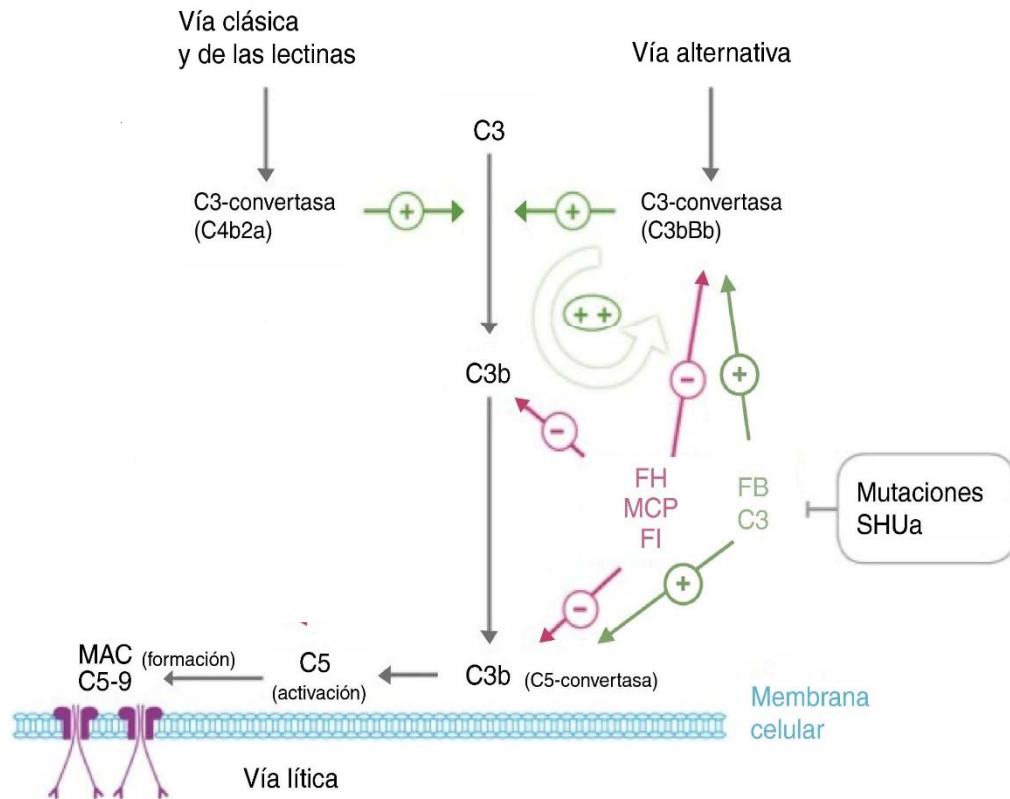
Asociado a enfermedad ya conocida: HTA maligna, drogas (CsA, tacrolimus, sirolimus), glomerulopatía, transplante, LES, cáncer





Desregulación del sistema del complemento

Entidad crónica y recidivante desencadenada por la activación descontrolada de la vía alterna del complemento



Mutaciones más frecuentes en menores de 6 meses:

- CFH**
- CFB**
- CFI**

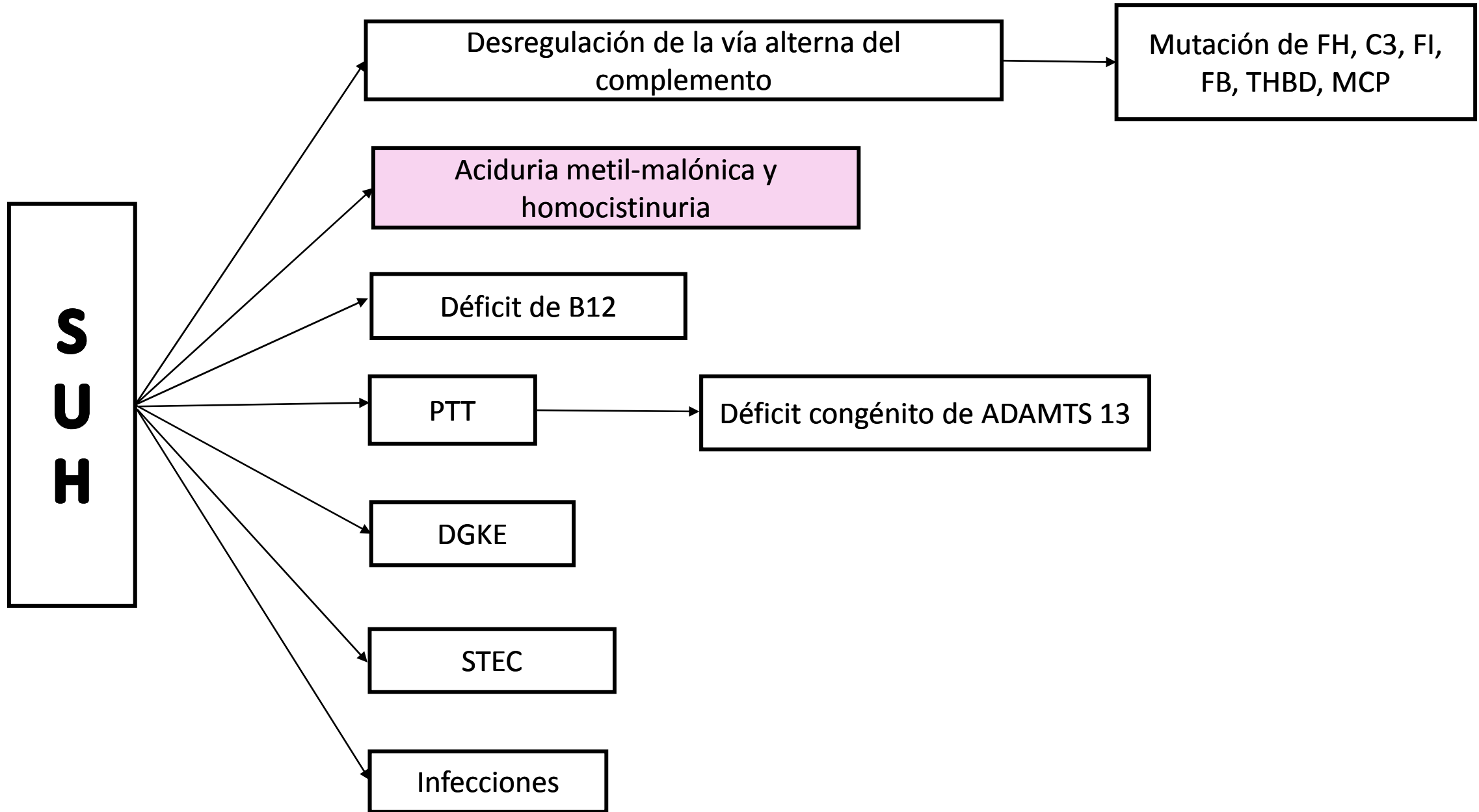
Excepcional: THBD, C3, MCP

Desregulación del complemento: sospecha diagnóstica

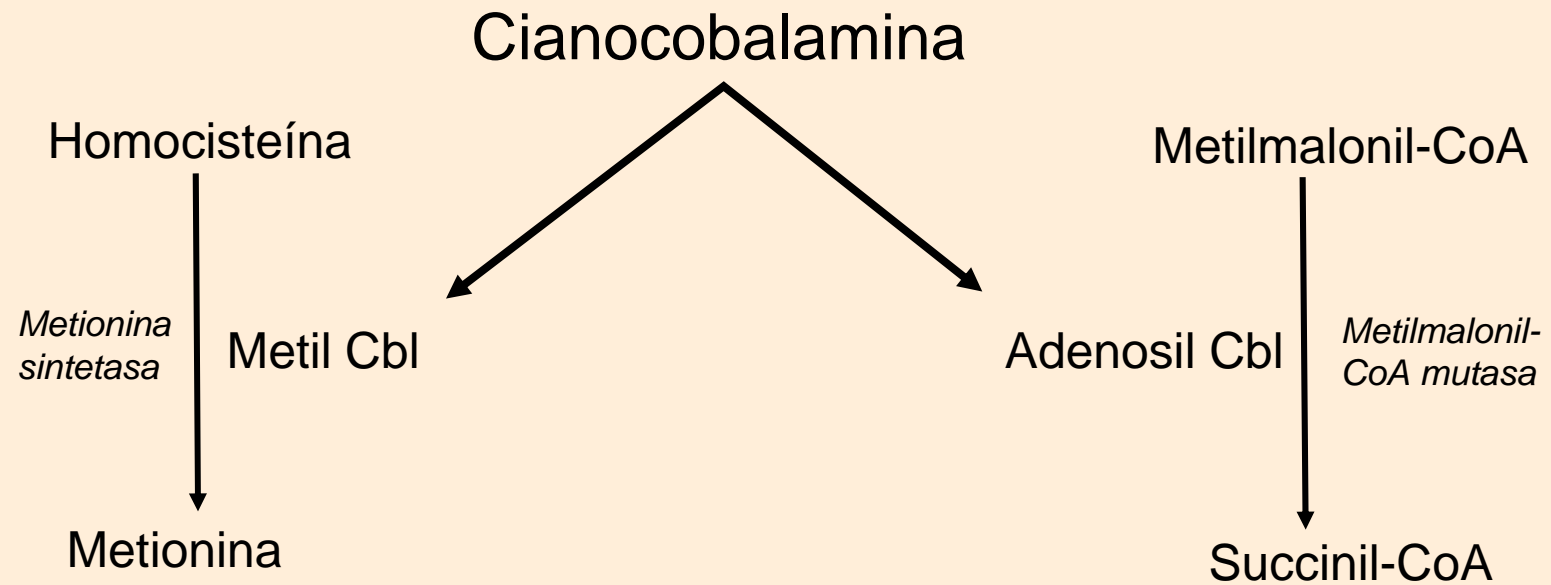
- antec familiares positivos (mayor al 20%)
- inicio repentino : palidez, irritabilidad, rechazo del alimento, tendencia al sueño.
- **HTA frecuente y compromiso renal severo**
- compromiso extra renal: SNC, cardíaco, falla multiorgánica.
- 20% de los niños tienen MAT subclínica varios meses previos al diagnóstico.
- Si remite el cuadro renal, remite la hematuria y proteinuria

- Laboratorio:
 - C3, C4, CH50, C5b9
 - Factores H, I, B
 - Expresión de MCP en leucocitos periféricos

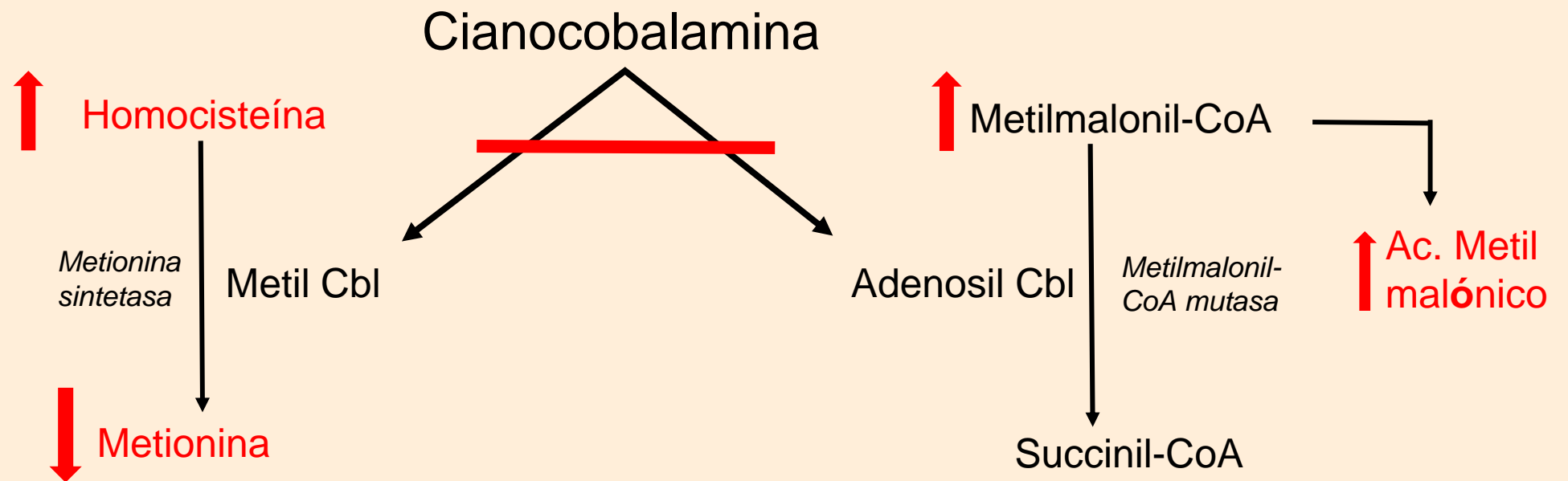
- Estudios genéticos:
 - Estudio molecular: FH, C3, FI, FB, MCP, THBD (40% normal)



ACIDURIA METIL-MALÓNICA:



ACIDURIA METIL-MALÓNICA:



MMACHC: sospecha diagnóstica

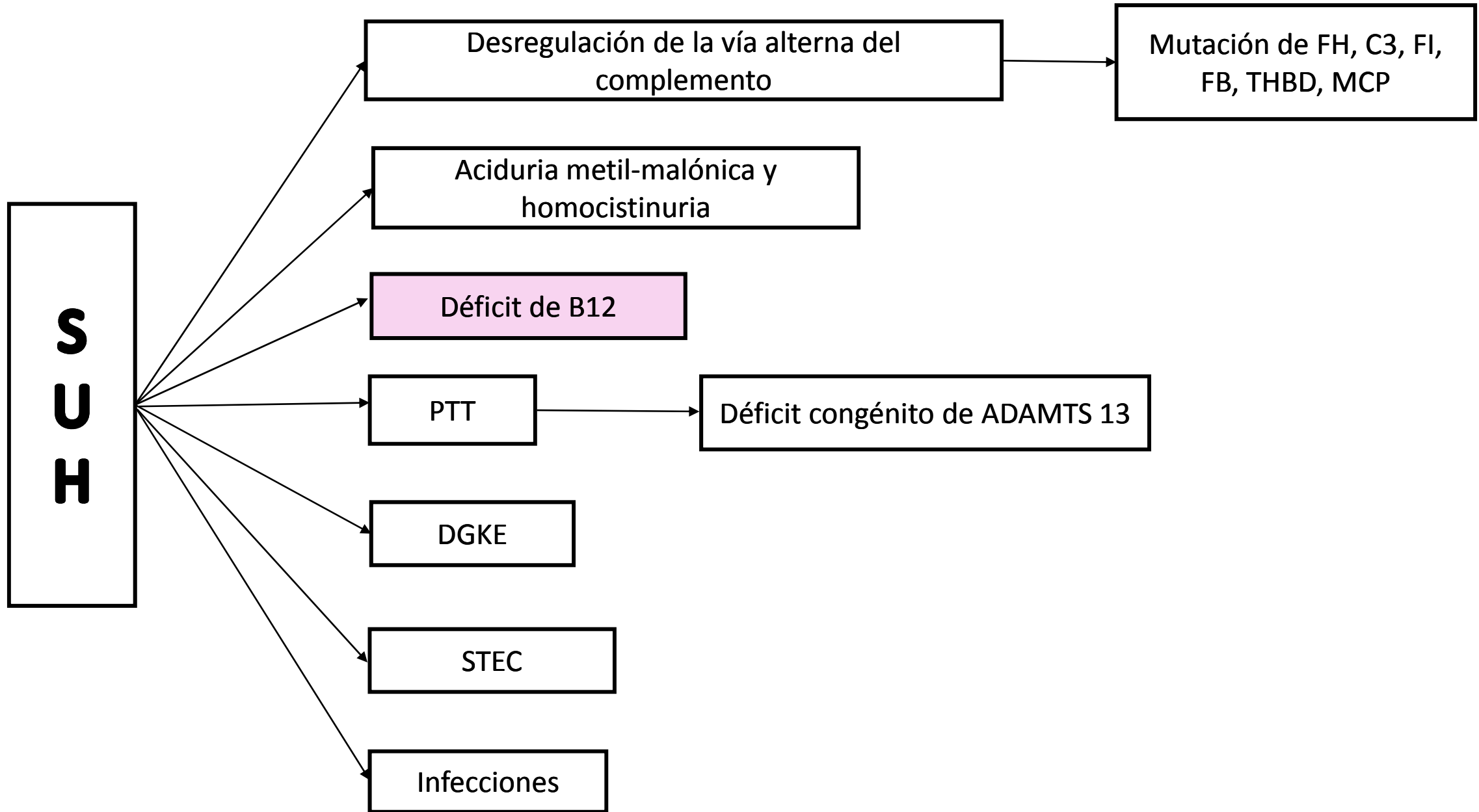
- SNC: convulsiones, ataxia, hipotonía, retraso madurativo y/o mental severos, encefalopatía, trast. psiquiátricos
- CRECIMIENTO Y DESARROLLO: RCIU, mal progreso peso, microcefalia, hidrocefalia, dismorfia facial
- SANGRE: anemia, plaquetopenia, leucopenia, megaloblastosis, hipocomplementemia
- RENAL: hematuria y proteinuria (100%), suh (66%), síndrome nefrótico (11%), ERC (11%)
- OCULAR: Atrofia óptica, degeneración retiniana, nistagmus
- CORAZÓN: Miocardiopatía dilatada, malformaciones cardíacas, HTP
- VASCULAR: trombosis venosa recurrente, cor pulmonale, complic cerebro-vasculares

Laboratorio:

- Aumento de homocisteína en sangre
- Disminución de metionina en sangre
- Aumento de ác metil malónico en sangre y orina (ác.orgánicos)
- Dosaje de vit B12 normal o elevado

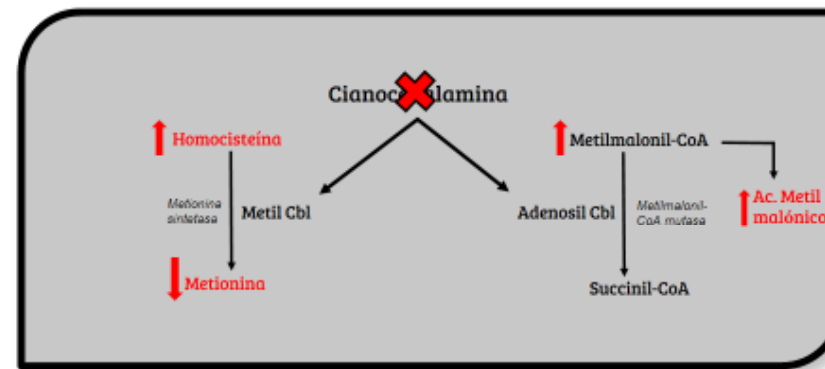
Estudio molecular: gen MMACHC : 1p34

PLASMA	VALORES NORMALES
Homocisteína	5-15 $\mu\text{mol/L}$
Ac metil malónico	< 0.27 $\mu\text{mol/L}$
Metionina	15-20 $\mu\text{mol/L}$



Déficit de Vitamina B12

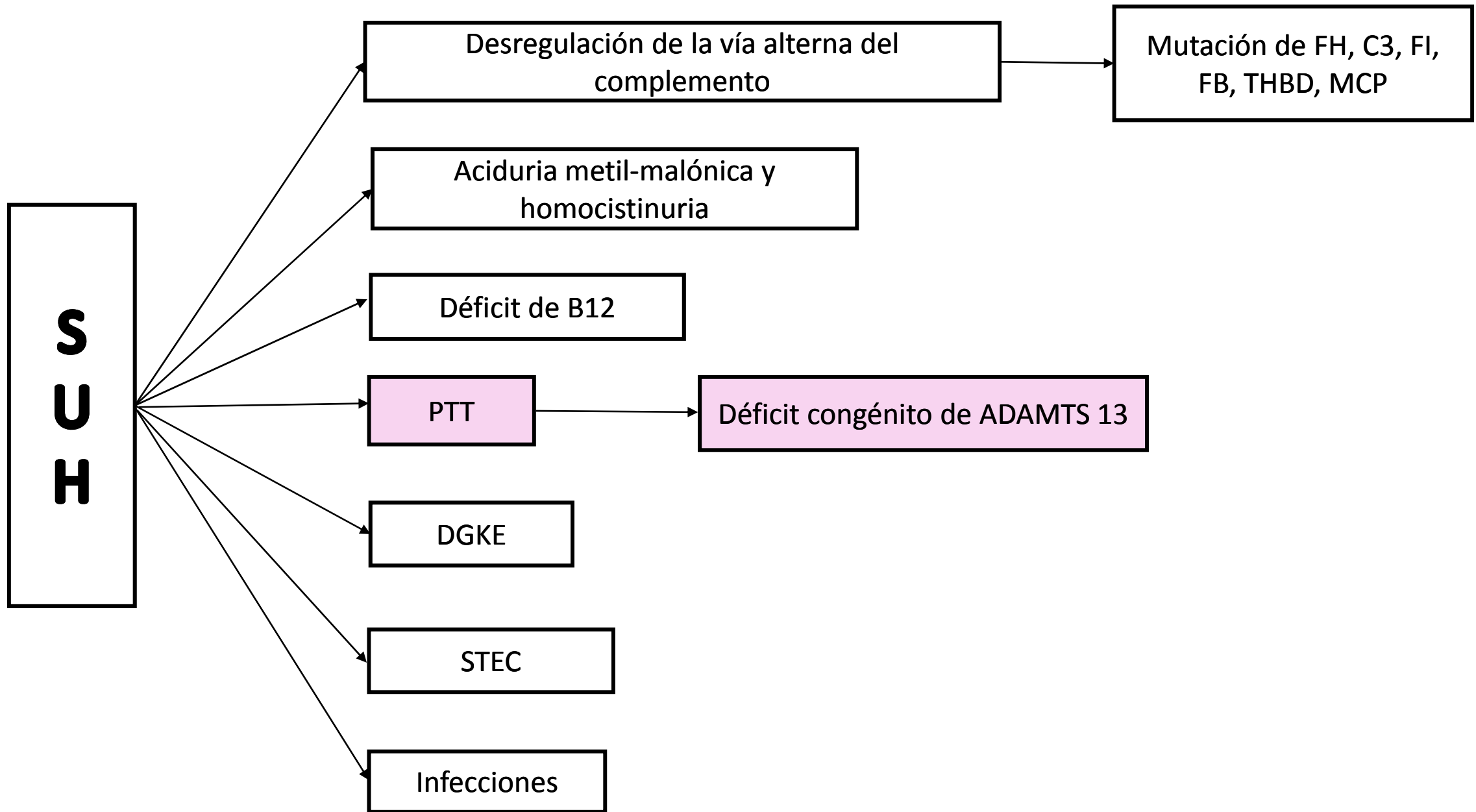
- La MAT se observa en el 2.5% de los pacientes con déficit de vitamina B12



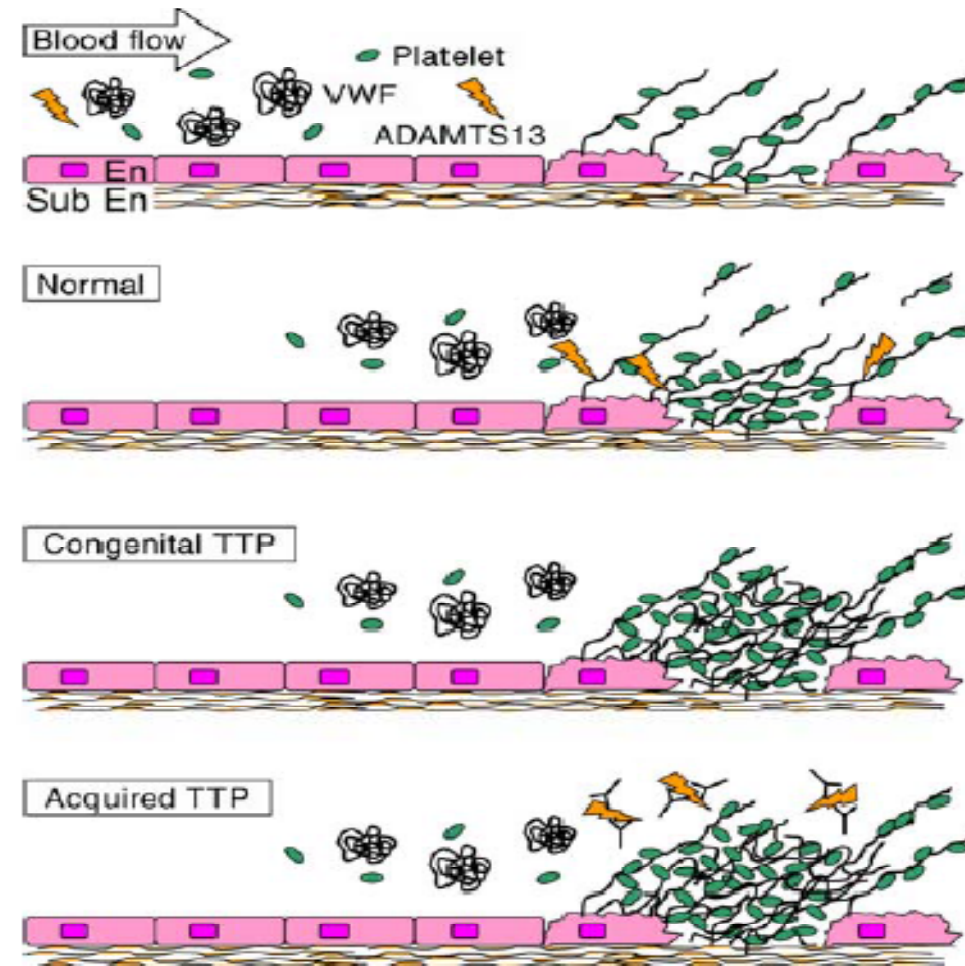
- Cuadro clínico: irritabilidad, hipotonía, mal progreso de peso, anemia megaloblastosis, leucopenia. Compromiso renal leve.
- Criterio diagnóstico de Snow: B12 < 200 pg/ml (en dos muestras)

+

homocisteína >15 $\mu\text{mol/L}$



PTT congénita: Upshaw Schulman



PTT congénita: sospecha diagnóstica

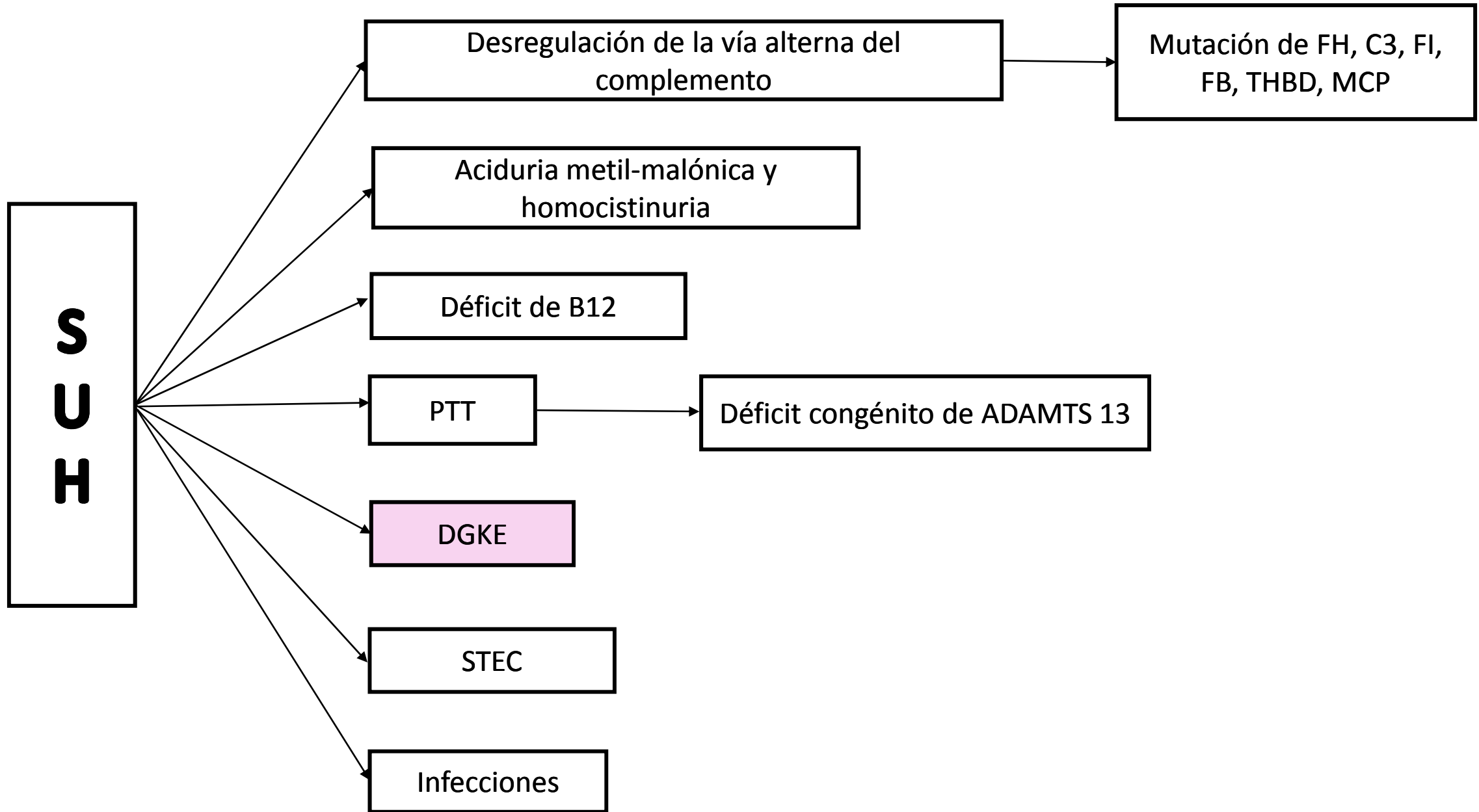
- Debut neonatal, puede diagnosticarse en infancia/adolescencia

Cuadro clínico:

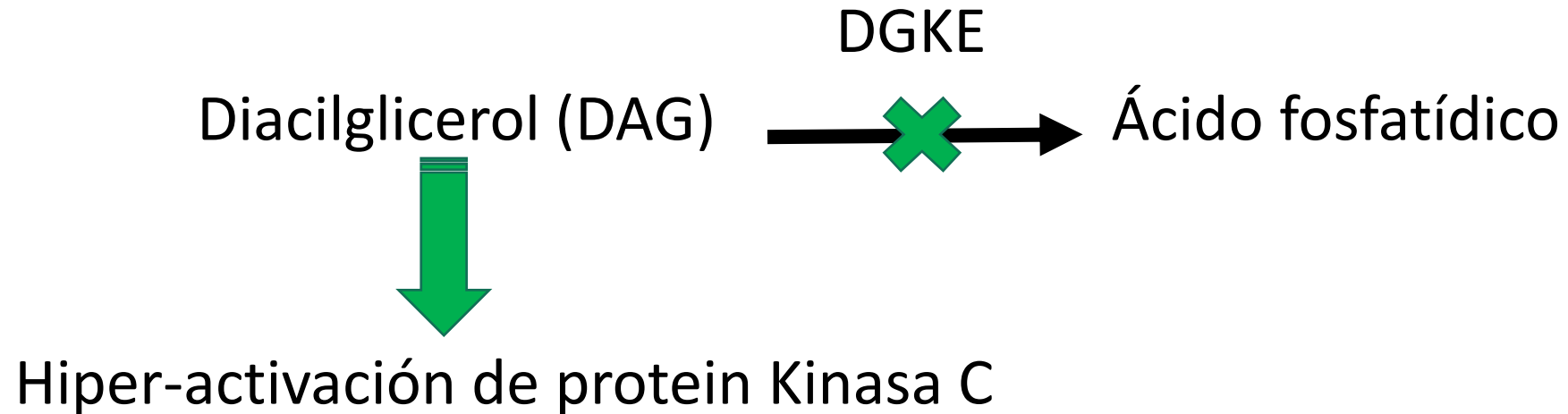
- Ictericia, púrpura y anemia en período neonatal. Sangrados: petequias, epistaxis
- Compromiso intestinal: dolor abdominal, intolerancia alimentaria, sangrado intestinal
- Compromiso renal: hematuria y/o proteinuria, IRA leve
- SNC: convulsiones, hemiparesia, alteraciones visuales, coma
- Corazón: isquemia, insuficiencia cardíaca, trastornos de conducción

Diagnóstico:

- Actividad de ADAMTS 13: < 5% (VN: 40-170%)
- Mutación del gen de ADAMTS 13 (crom 9q34)



Mutación DGKE



- Estado protrombótico
- Activación plaquetaria e inhibición de la síntesis de prostaciclina
- Alteración el diafragma de filtración en los podocitos (PROTEINURIA)

Lemaire M, Frémeaux-Bacci V, Schefer F, Choi M, et al.

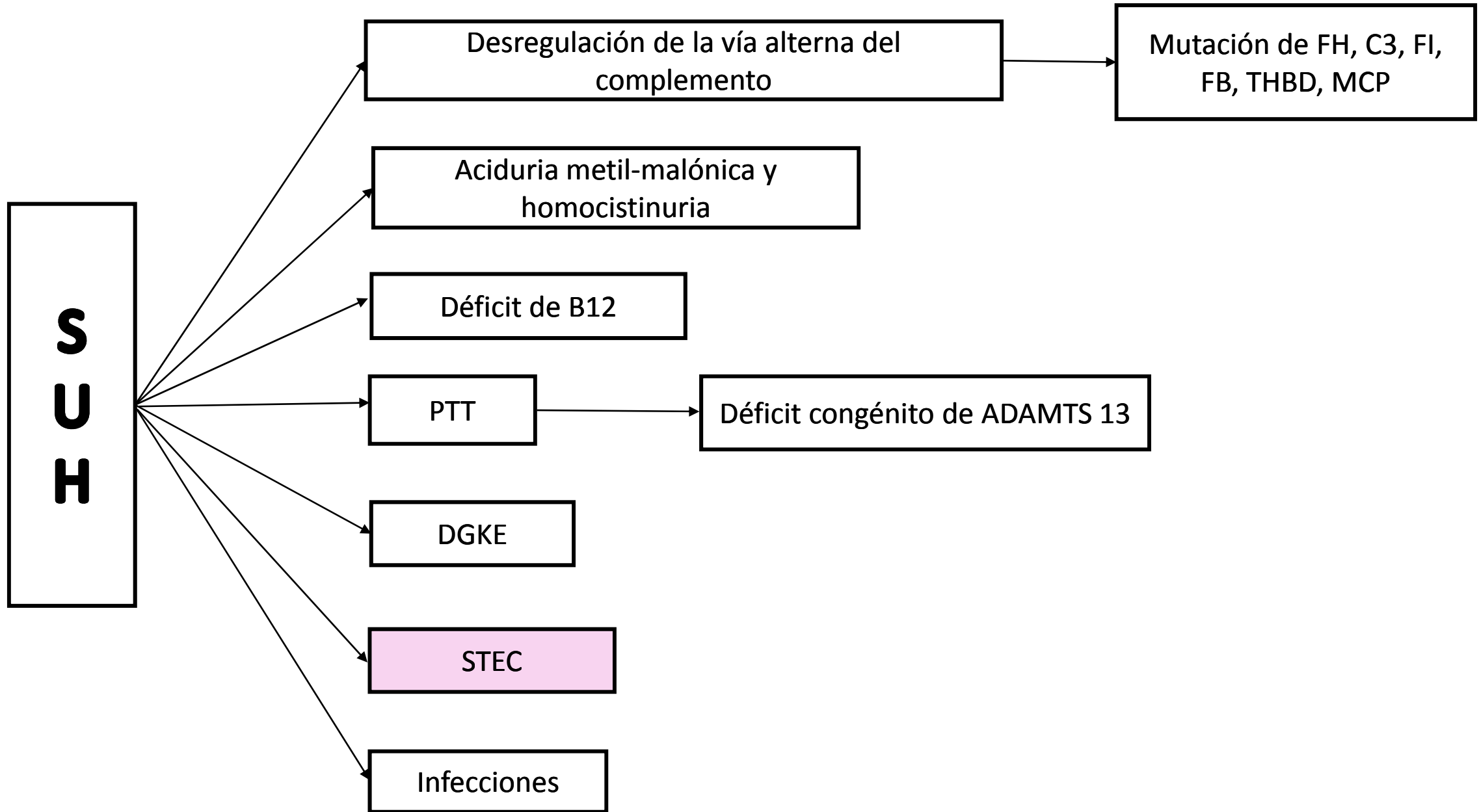
Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet 2013, 45 (5): 531-536

Mutación DGKE: ¿qué se conoce?

- 2013: mutación autosómica recesiva del gen DGKE
- Actualmente 44 casos reportados: 35 SUH – 9 GNMP
- SUH en los primeros meses de vida, recurrente , hematuria, proteinuria (80% masiva) persistente, HTA, lenta progresión a la ERCT
- Esta mutación no produciría acción directa sobre el complemento
- No recurre post transplante
- Diagnóstico : mutación DGKE
(17q22)

The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase ε

Karolis Azukaitis,^{*} Eva Simkova,[†] Mohammad Abdul Majid,[†] Matthias Galiano,[‡] Kerstin Benz,[‡] Kerstin Amann,[§] Clemens Bockmeyer,[§] Radha Gajjar,^{||} Kevin E. Meyers,^{||} Hae Il Cheong,^{||**} Bärbel Lange-Sperandio,^{††} Therese Jungraithmayr,^{‡‡} Véronique Frémeaux-Bacchi,^{§§|||} Carsten Bergmann,^{|||} Csaba Bereczki,^{***} Monika Miklaszewska,^{†††} Dorottya Csuka,^{‡‡‡} Zoltán Prohászka,^{‡‡‡} Patrick Gipson,^{§§§} Matthew G. Sampson,^{§§§} Mathieu Lemaire,^{|||||††††****} and Franz Schaefer^{††††}



SUH STEC (+)

SUH STEC (+): el 3-5% ocurre en menores de 6 m

En Neuquén (2005-2018): 0.5%

Pediatr Nephrol (2005) 20:1334–1335
DOI 10.1007/s00467-005-1871-3

BRIEF REPORT

Tim Ulinski · Cyril Lervat · Bruno Ranchin ·
Yves Gillet · Daniel Floret · Pierre Cochat

**Neonatal hemolytic uremic syndrome
after mother-to-child transmission of *Escherichia coli* 0157**

BRIEF REPORT

Neonatal Hemolytic Uremic
Syndrome After Mother-to-Child
Transmission of a Low-Pathogenic
stx2b Harboring Shiga Toxin-
Producing *Escherichia coli*

Andrea Stritt,^{1,a} Sibylle Tschumi,^{1,2,a} Lisa Kottanattu,¹ Barbara S. Bucher,¹
Markus Steinmann,¹ Niklaus von Steiger,³ Roger Stephan,⁴
Herbert Hächler,⁴ and Giacomo D. Simonetti¹

Clinical Infectious Diseases 2013;56(1):114–6

Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome

Gema Ariceta • Nesrin Besbas • Sally Johnson •
Diana Karpman • Daniel Landau • Christoph Licht •
Chantal Loirat • Carmine Pecoraro • C. Mark Taylor •
Nicole Van de Kar • Johan VandeWalle •
Lothar B. Zimmerhackl •
The European Paediatric Study Group for HUS

nous HUS are very likely to have inherited risk factors and require full investigation.

5. EHEC infection can cause HUS without diarrhea [4]. Also, EHEC urinary tract infection can induce HUS [10]. Always use microscopy and culture a urine sample. Use locally developed public health/microbiological services to identify the EHEC. This may include stool culture, ± enhancement and selection techniques, ± gene probes for verocytotoxin (VT) subtypes, serotyping of

SUH STEC (+) asociado a ITU

CLINICAL NEPHROLOGY TEACHING CASE

Two Cases of Non-O157:H7 *Escherichia coli* Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Urinary Tract Infection

Marie C. Hogan, MD, James M. Gloor, MD, James R. Uhl, MS, Franklin R. Cockerill, MD,
and Dawn S. Miliner, MD

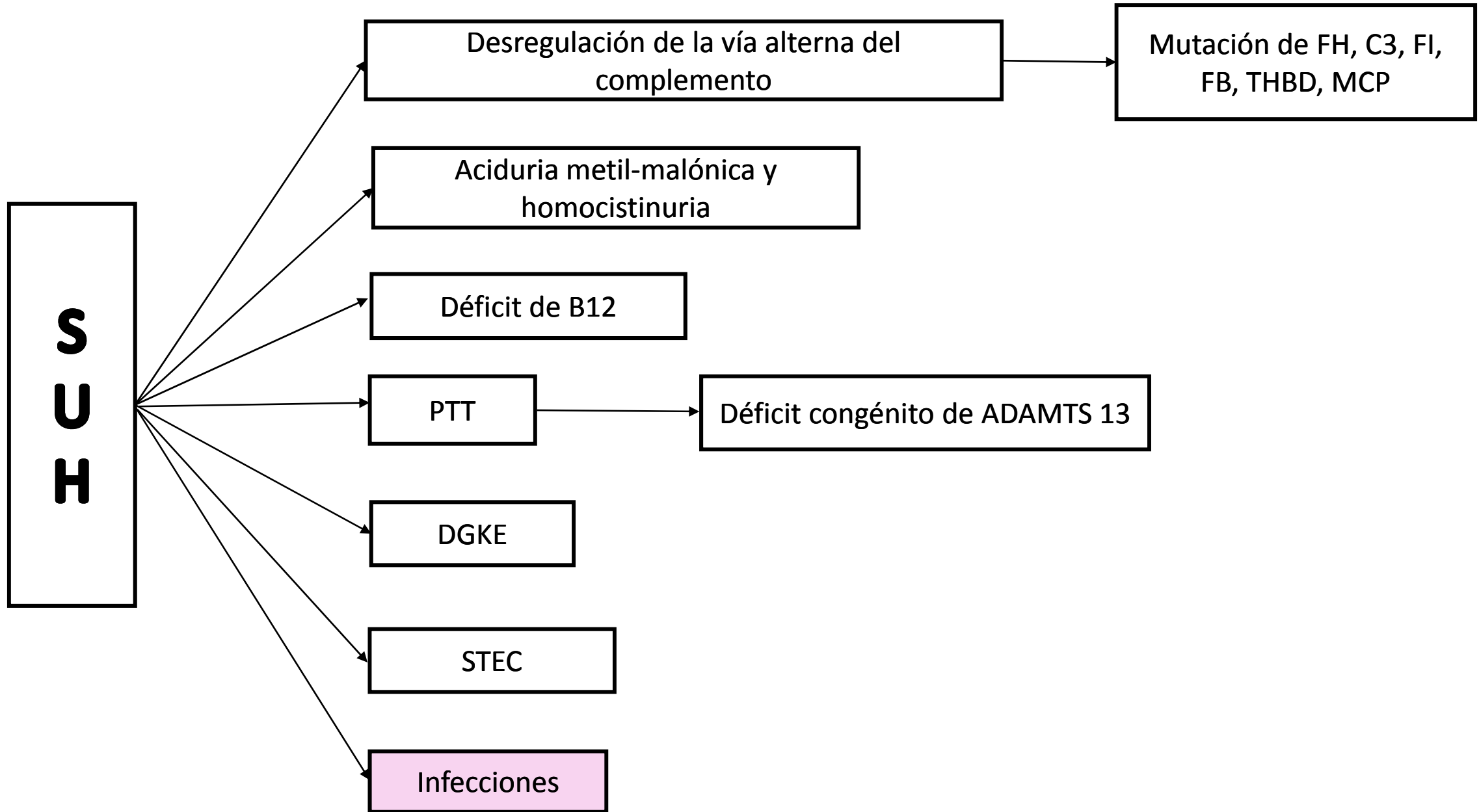
Am J Kidney Dis 2001 Oct;38(4):E22

Clinical Course and the Role of Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Infection in the Hemolytic-Uremic Syndrome in Pediatric Patients, 1997–2000, in Germany and Austria: A Prospective Study

Angela Gerber,¹ Helge Karch,² Franz Allerberger,³
Hege M. Verweyen,¹ and Lothar B. Zimmerhackl^{1,a}

¹Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universität Freiburg, Freiburg, and ²Institut für Hygiene, Universität Münster, Münster, Germany; ³Institut für Hygiene, Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria

The Journal of Infectious Diseases 2002 186:493-500



Infecciones

VIRALES:

- Influenza A: H1N1, H3N2
- Influenza B
- CMV
- EBV
- Parvovirus B19
- Adenovirus
- HIV
- Varicela

BACTERIANAS:

Neumococo

Ag T (Thomsen Friedenreich)

+

Neuraminidasa

+

Ig M del huésped anti Ag T



M.A.T.

PLAN DE ESTUDIOS:

C3, C4, CH50, C5b9

Factores H, I, B

Expresión de MCP en leucocitos en sangre periférica

Homocisteína y metionina en sangre

Ác metil malónico en sangre, ác orgánicos en orina

Dosaje de vit B12

Actividad de ADAMTS 13

Coprocultivo ECEH, PCR para STEC, Ac antiLPS

Urocultivo

Virológico de secreciones

Serologías HIV, CMV , parvovirus B19, EBV

Sospecha de inf a neumococo: cultivos de sangre, LCR, líq pleural. Test de Coombs

Estudio molecular: C3, factor H, I, B, THBD, MCP, DGKE



Hospital Provincial Neuquén
Dr. Eduardo Castro Rendón



Gracias por su atención