

HOSPITAL NACIONAL PROF. A. POSADAS

SERVICIO DE PEDIATRÍA



HORACIO A REPETTO

SERVICIO PEDIATRÍA. HOSP NAC PROF A POSADAS

FAC MEDICINA. UBA

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Síndrome: conjunto de síntomas y signos producido por lesiones y/o alteraciones funcionales similares que permiten *inducir* un diagnóstico inicial.

Enfermedad (entidad nosológica): alteraciones de la salud generadas por una causa (etiología) común y mecanismos (patogenia) comunes que producen una lesión similar.

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

- “The Hemolytic Uremic Syndrome is a syndrome”

Editorial. Kaplan BS, Drummond KN.

New England Journal of Medicine (1978)

298: 964

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Gasser, Gautier, Steck, Siebenmann, Oechslin (1955).

URÉMICO

Compromiso renal

Examen de orina:
proteinuria, hematuria,
cilindruria

Insuficiencia renal

↑ creatinina
oliguria o anuria

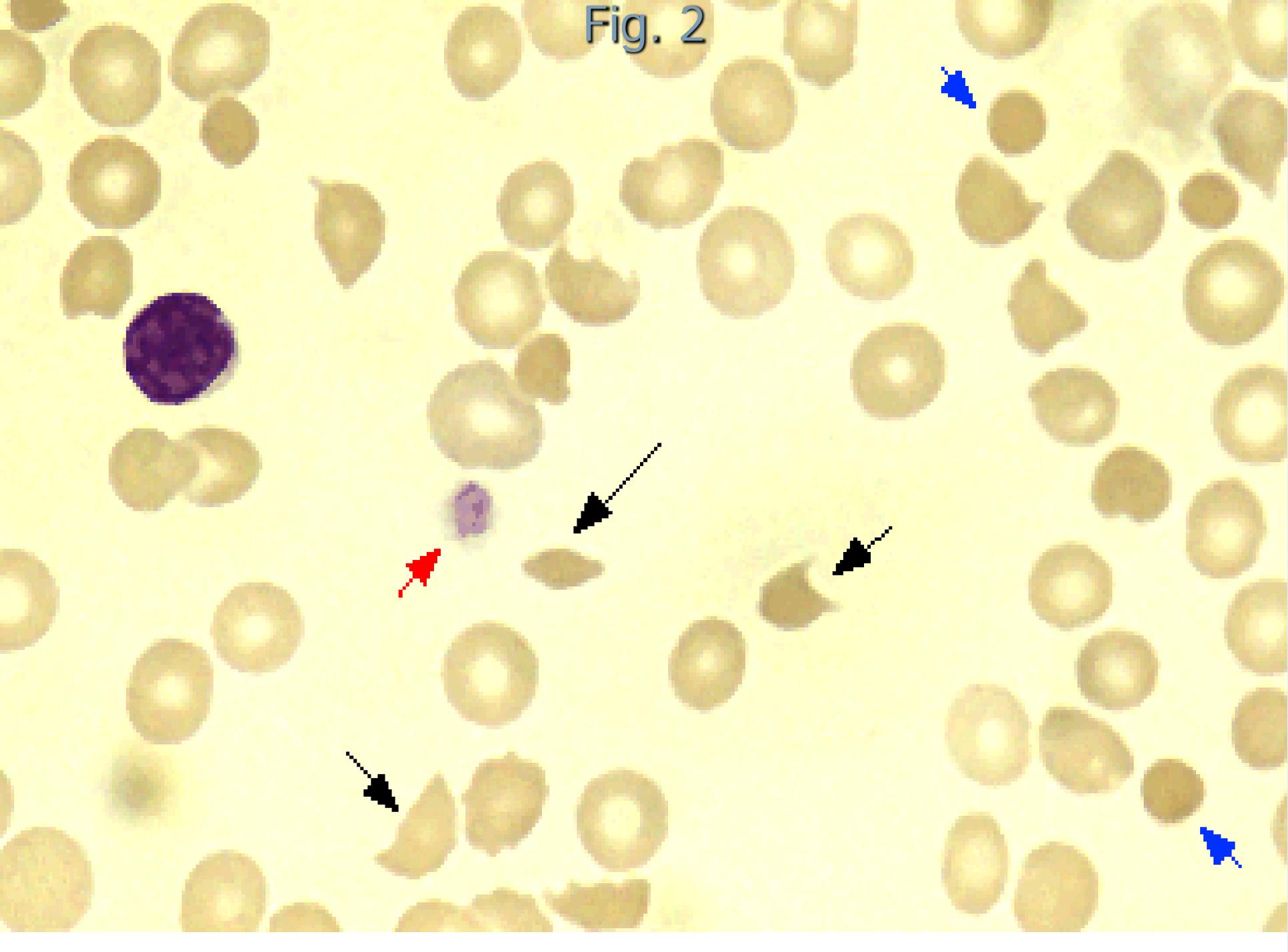
HEMOLÍTICO

Anemia microangiopática

Hemólisis extraeritrocitaria:
hematíes fragmentados
(esquistocitos)

Trombocitopenia

Fig. 2

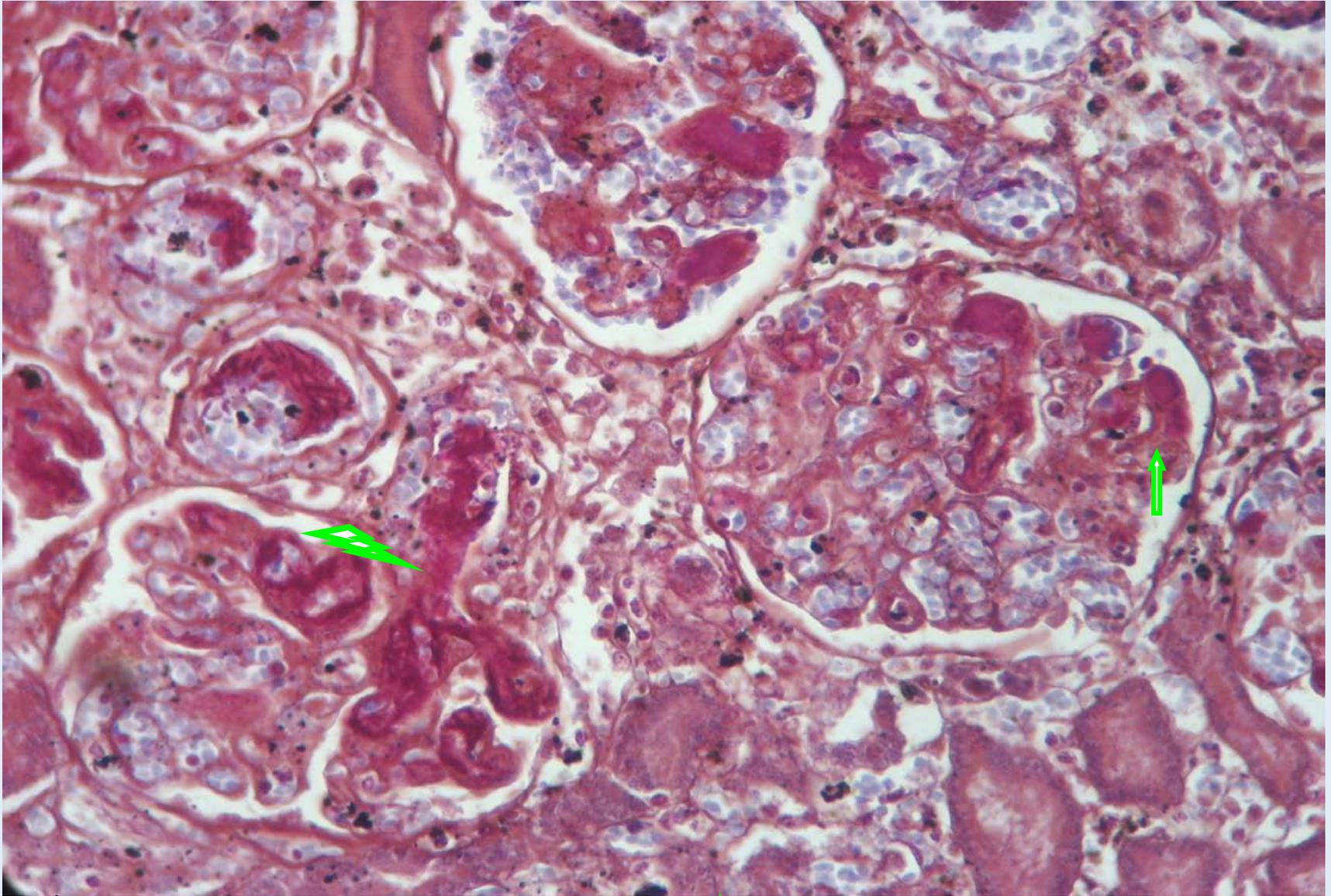


SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA.

- Trombos plaquetarios en arteriolas y capilares (sistémica).
- Hipoperfusión y microinfartos en múltiples órganos.

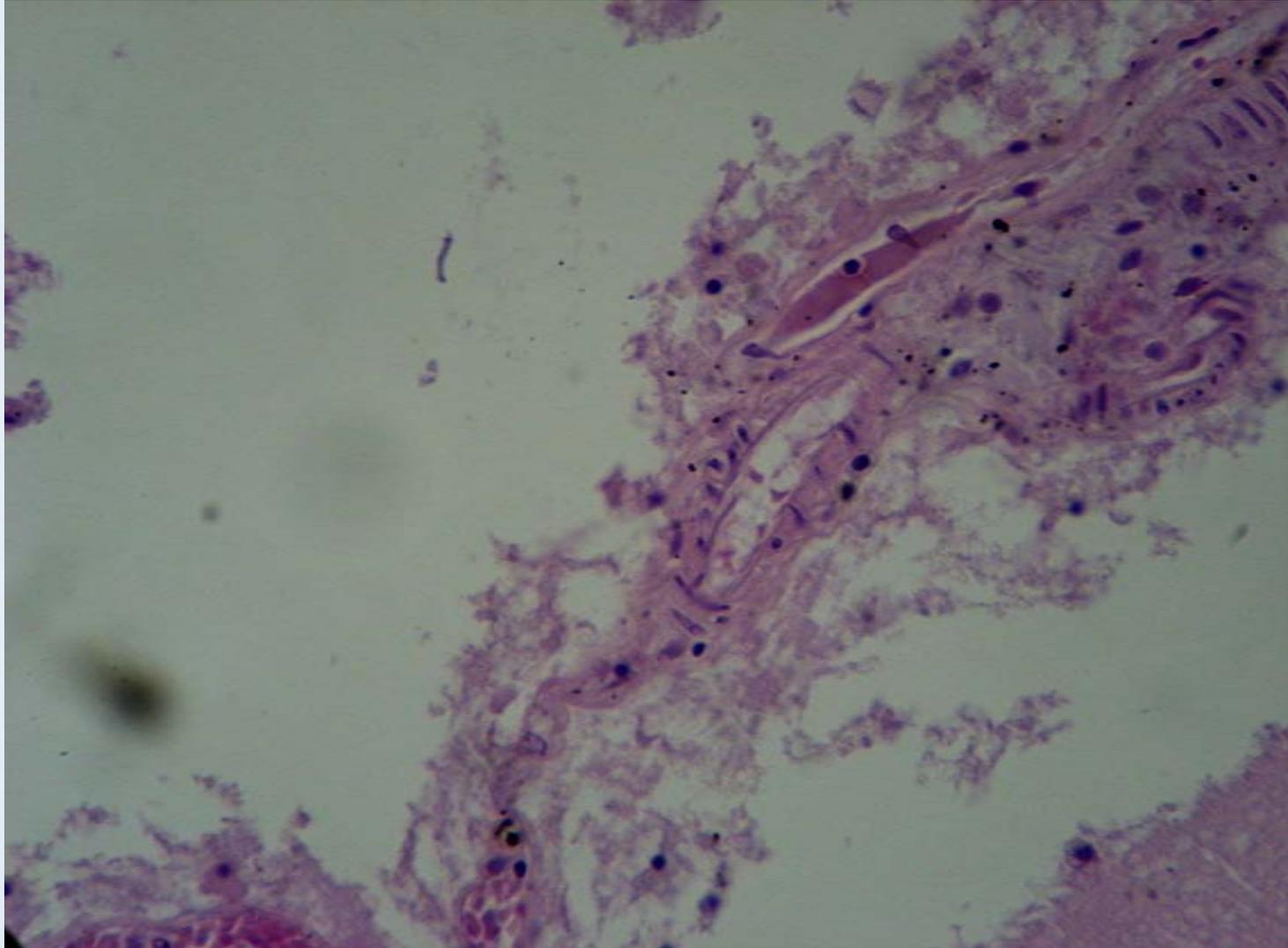
MAT RENAL. (cortesía M Mills. Serv. Anat. Patol. Hosp. N. A. Posadas)



 Trombo arteriolo-capilar

 Depósito sub-endotelial

MAT SNC. Cortesía M Mills. S Anat. Patol. H. N. A. Posadas



SUH (MAT) – CLASIFICACIÓN NOSOLÓGICA

INFECCIOSAS	Escherichia Coli y shigella: STx (verotoxina) Str. Pneum.: neuraminidasa	D+ “Clásico” Epidémico
GÉNICOS	Relacionado al Complemento: factor H (inh. vía alterna) factor I (idem) MCP (cliva C3b) factor B (hiperactivo) C3 (hiperactivo) Trombomodulina Enzima: DAGKinasa vW multímeros: ADAMTS 1 3 (proteasa)	Recurrente y Tx Recurrente Recurrente (No en Tx)
FAMILIAR	Desconocido. Probable genético	AD – AR
IMMUNOL.	vW factor: Ac ADAMTS 1 3 Ac factor H (génico)	PTT Adulto
TÓXICO	CyA – Tacrolimus - Sirolimus Mitomicina Ac anti VEGF (bevacizumab)	
ENF. SISTÉMICA	Cáncer. Embarazo. GNS. LES - RechazoTx . H Art	Maligna

TÍPICO

ASOCIADO a TOXINA o ENZIMA BACTERIANA

E C E H Toxina Shiga (verotoxina)

NEUMOCOCO Neuraminidasa

ATÍPICO

VIA ALTERNA DEL COMPLEMENTO

F von WILLEBRANDT (proteasa)

DAGK (enzima)

SECUNDARIO

TÓXICOS

ENFERMEDAD SISTÉMICA

LABORATORIO EN SUH

■ ESTABLECER ETIOLOGÍA (ST)

Búsqueda de E Coli Entero Hemorrágico (EHEC)
Shiga toxina libre en heces (toxicidad cel. VERO ó RCP)
Cepa (lipopolisacárido) y genes de riesgo (eae, HMLy, STs)
Ac séricos anti ST y antilipopolisacárido

ATÍPICOS

Búsqueda de otros agentes infecciosos (Neumo)
Complemento (C3, C4) y FH (concentración y actividad)
Actividad FvW, Actividad ADAMTS 13, Ac anti-proteasa
Ac antifosfolipídicos, LES

SUH Clásico: Diarrea +. ETA

- Gianantonio: año 1962, 1964. (J Pediatr)
- Forma más frecuente de SUH en pediatría.
- Causa más común de IRA en pediatría.
- Argentina: 2a. etiología de IRC.
- Argentina: 95% de los SUH pediátricos
- Frecuencia: $\sim 15/100000 < 5$ años / año.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA 237 pts.(H. Posadas 73-89)

ENTIDADES	CANTIDAD	PORCENTAJE
S U H	154/170 (91 %)	65 %
NTA	52	22 %
DHT grave	31	
Sepsis	10	
I hepática ag	5	
Intoxic	4	
hemorragia	2	
GNRP no strept	14	6 %
GNA strept	2/288 (3 %)	3 %
TVR aguda	4	2 %
Schonlein-H	3/139 (2 %)	1 %
Vasculitis necrot	2	1 %

TRASPLANTE RENAL EN PEDIATRIA

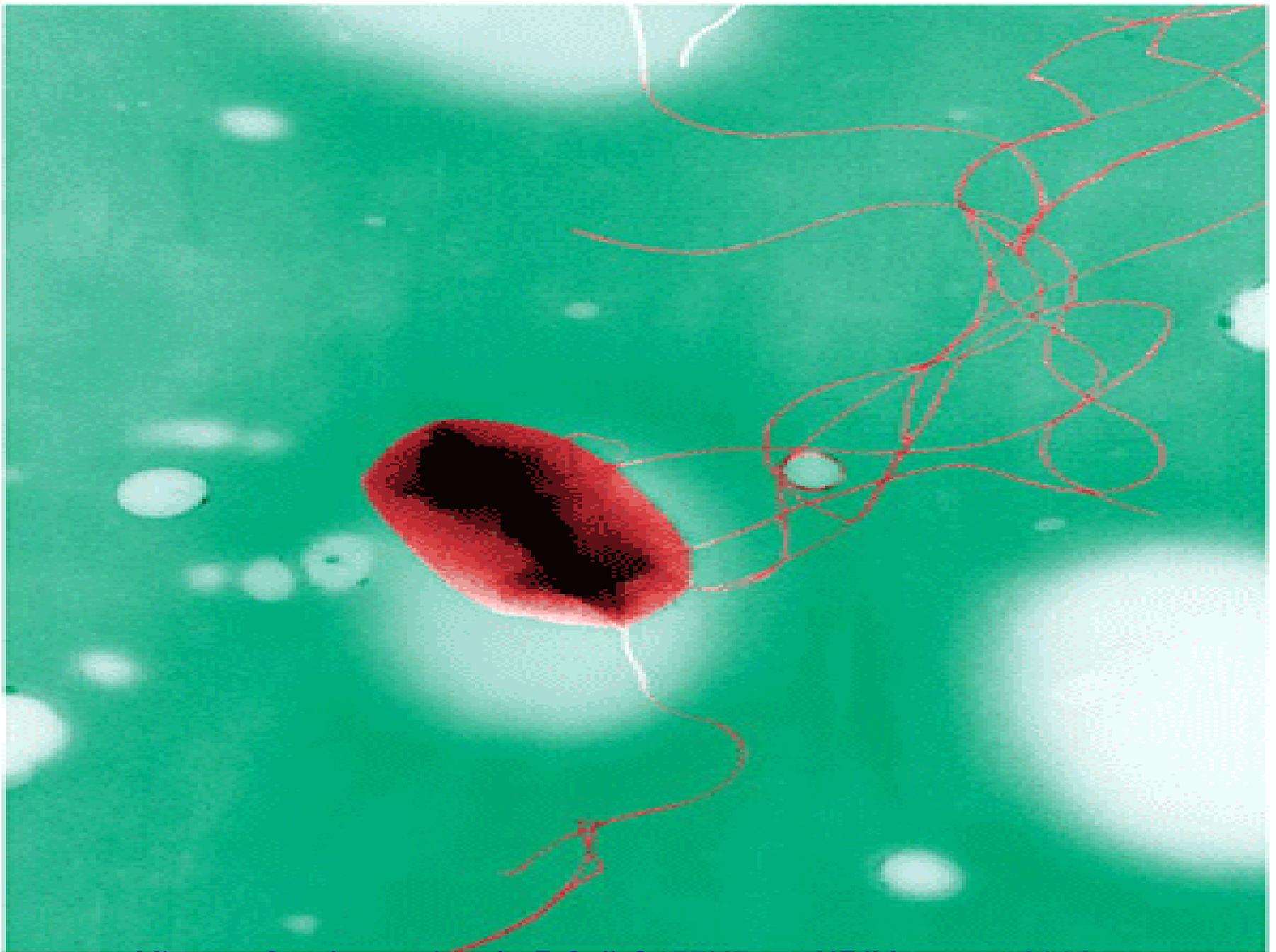
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA TERMINAL

Causas	Nº pac	%
Uropatía	79	38
Glomerulopatías	42	20
SUH	30	14,4
Escl. F. y seg. (SN)	23	11
Hipoplasia - displasia	16	7,7
Nefritis intersticial	7	3,3
Vejiga neurogénica	6	2,9
Cistinosis	3	1,44
Riñón poliquístico	2	0,96
Total pac. (225 Tx)	208	100

SUH Clásico. (ETA)

E.Coli enterohemorrágica
productora de shiga
toxina (“verotoxina”)
(Stx 1 y 2 s).

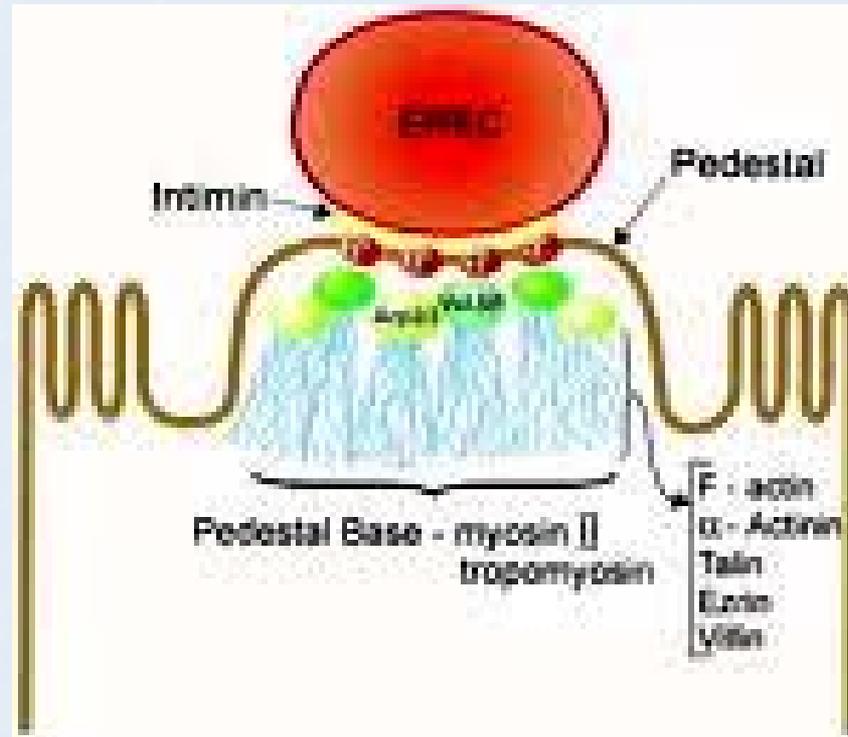
Karmali. 1987

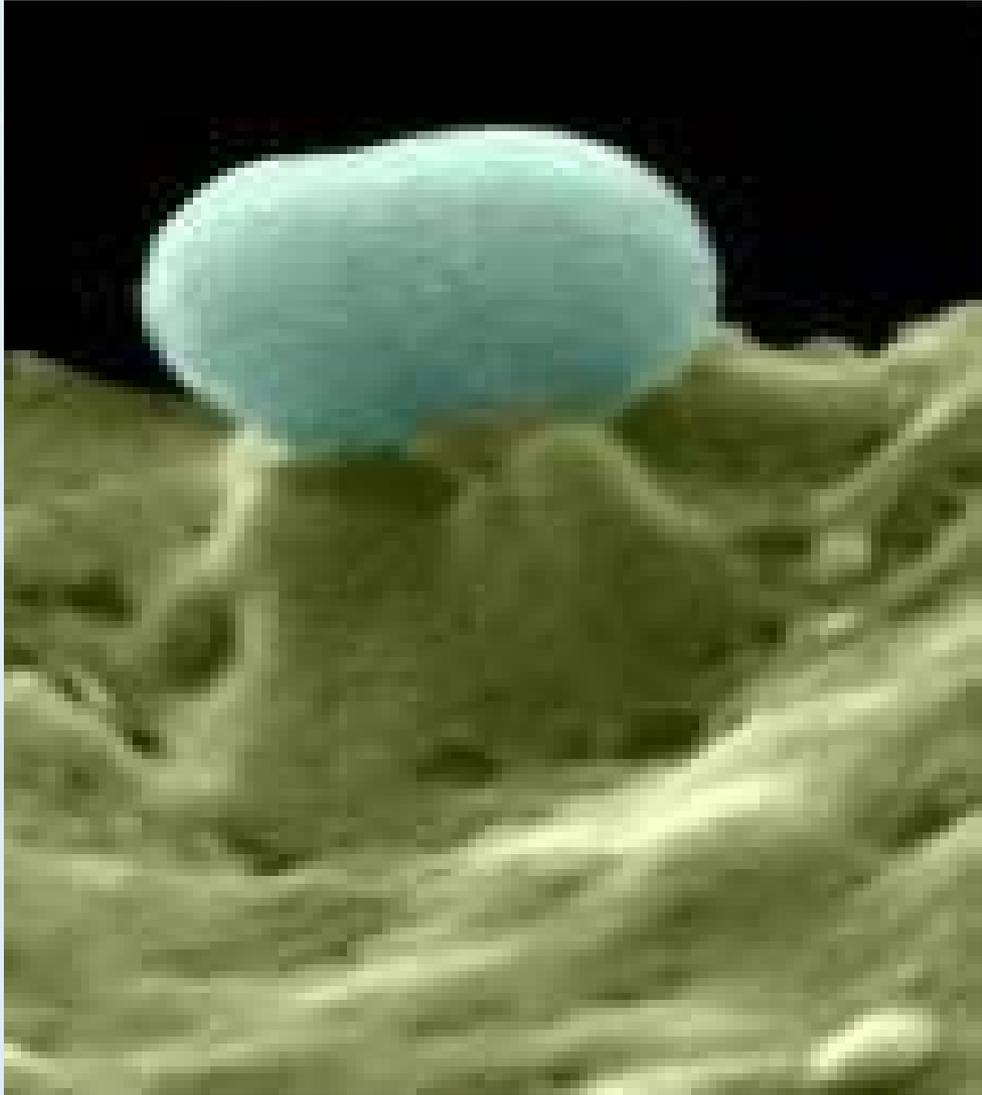


Micrografía electrónica de E Coli O157:H7 NEJM agosto 2008

E COLI ENTEROHEMORRÁGICO (EHEC)

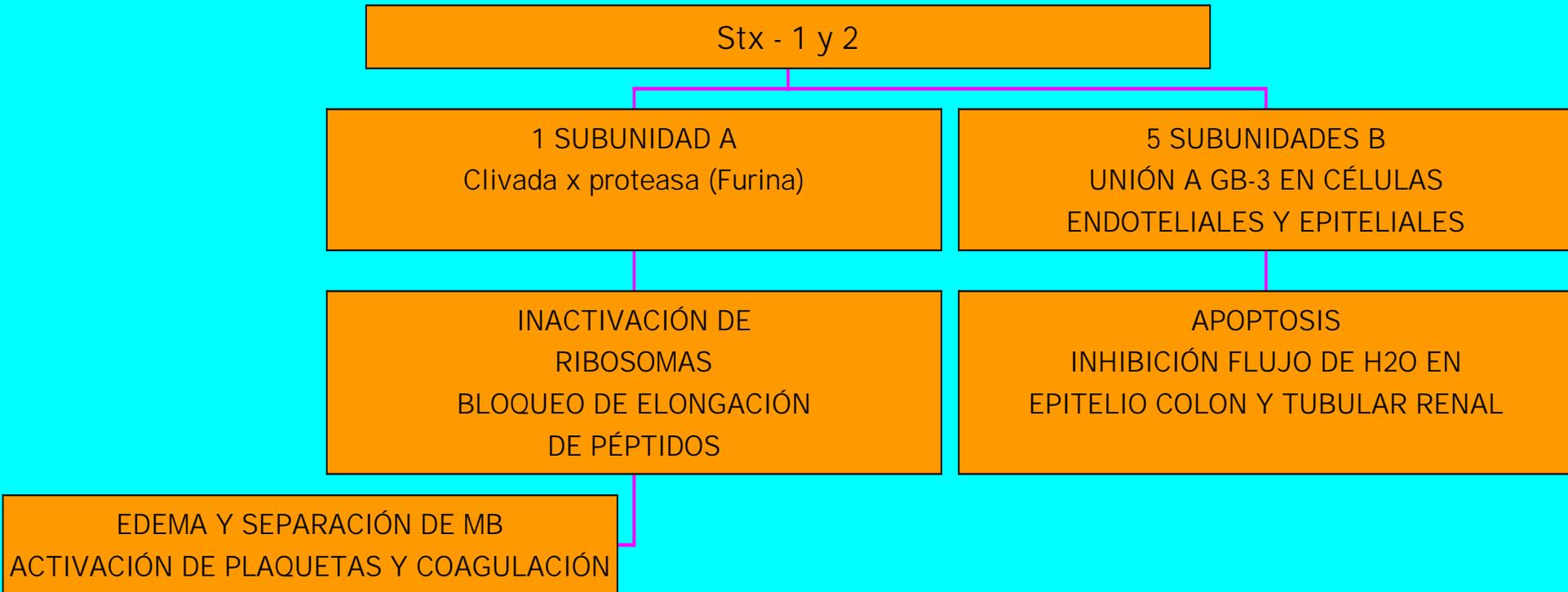
- LEE (“locus enterocyte effacement”): genes que codifican proteínas que permiten la desaparición de las microvellosidades intestinales (A/E) con la formación de un “Pedestal”
- SISTEMA DE SECRECIÓN: intimina, Tir, Esp A, B y D
- INGRESO DE Stx y TRANSPORTE a TEJIDOS

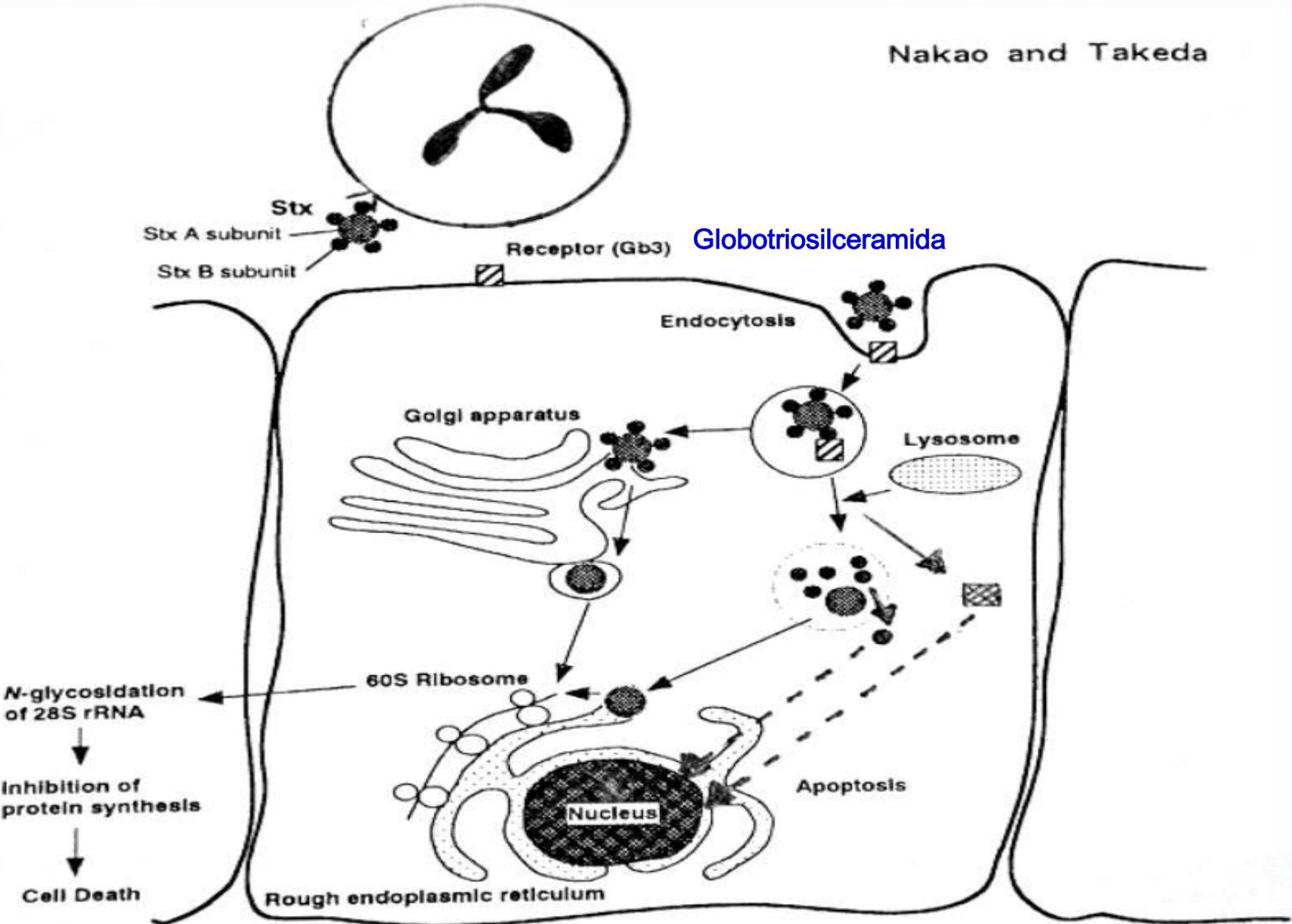




SUH - ETIOLOGÍA

PATOGENIA DE MICROANGIOPATÍA





SUH Clásico: STEC.

- Predominio estacional: verano.
- Edad: 2 meses a 10 años, media de 14 meses. 96% < de 5 años (274)
- Consumo de carnes poco cocidas, leche y jugos de frutas no pasteurizados, frutas, verduras y aguas contaminadas.
- Contagio persona a persona y animales
- Diarrea en 93 %, sanguinolenta en 70%.

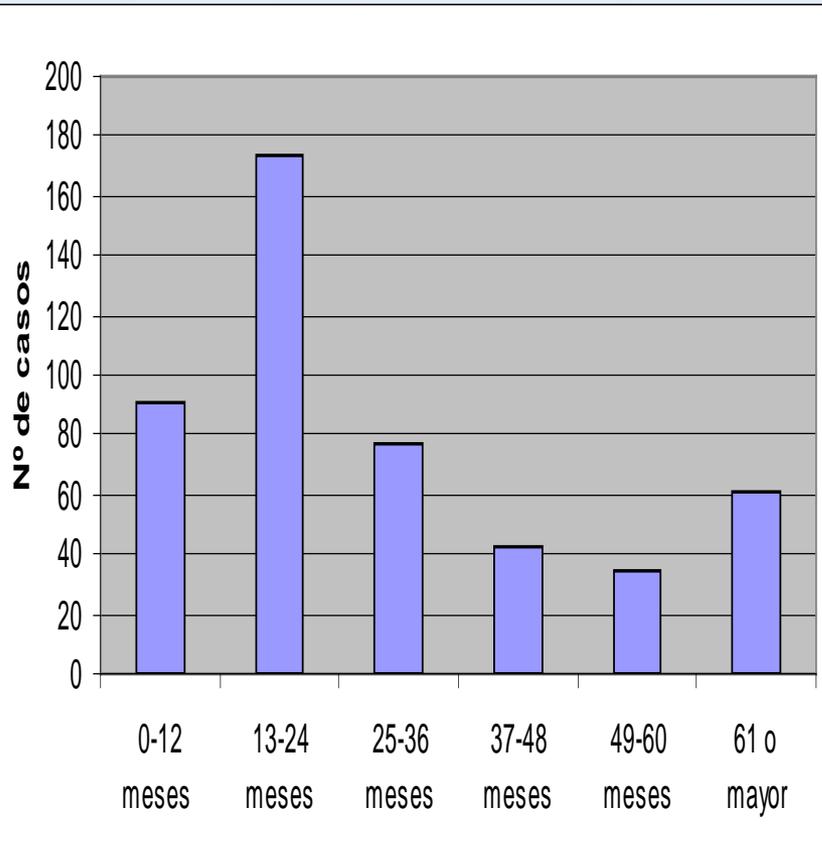
SUH – INCIDENCIA ANUAL



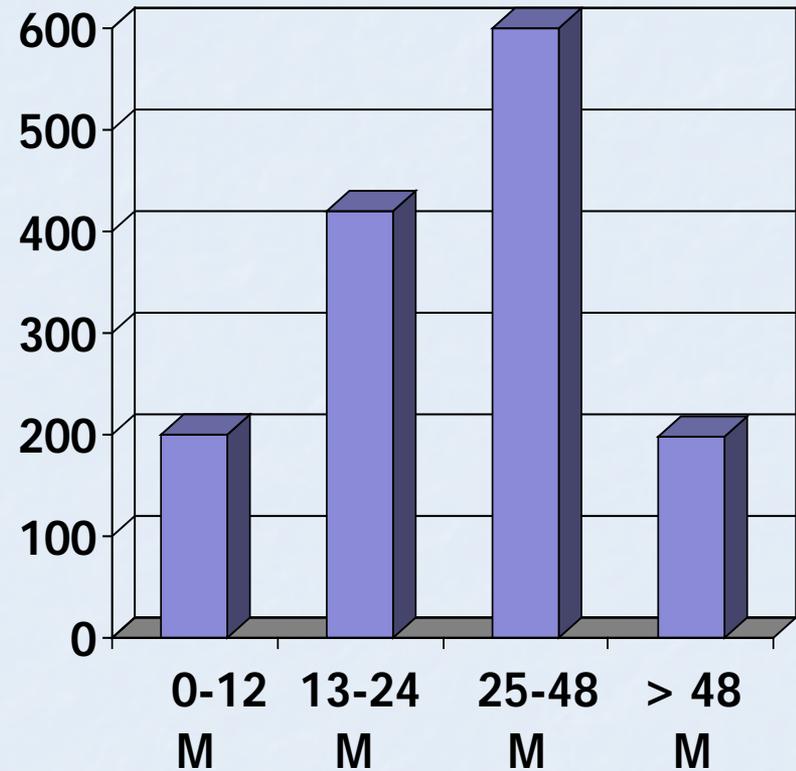
COM NEFRO SAP

S FISIOPATOGENIA INEI

SUH - DISTRIBUCIÓN ETARIA

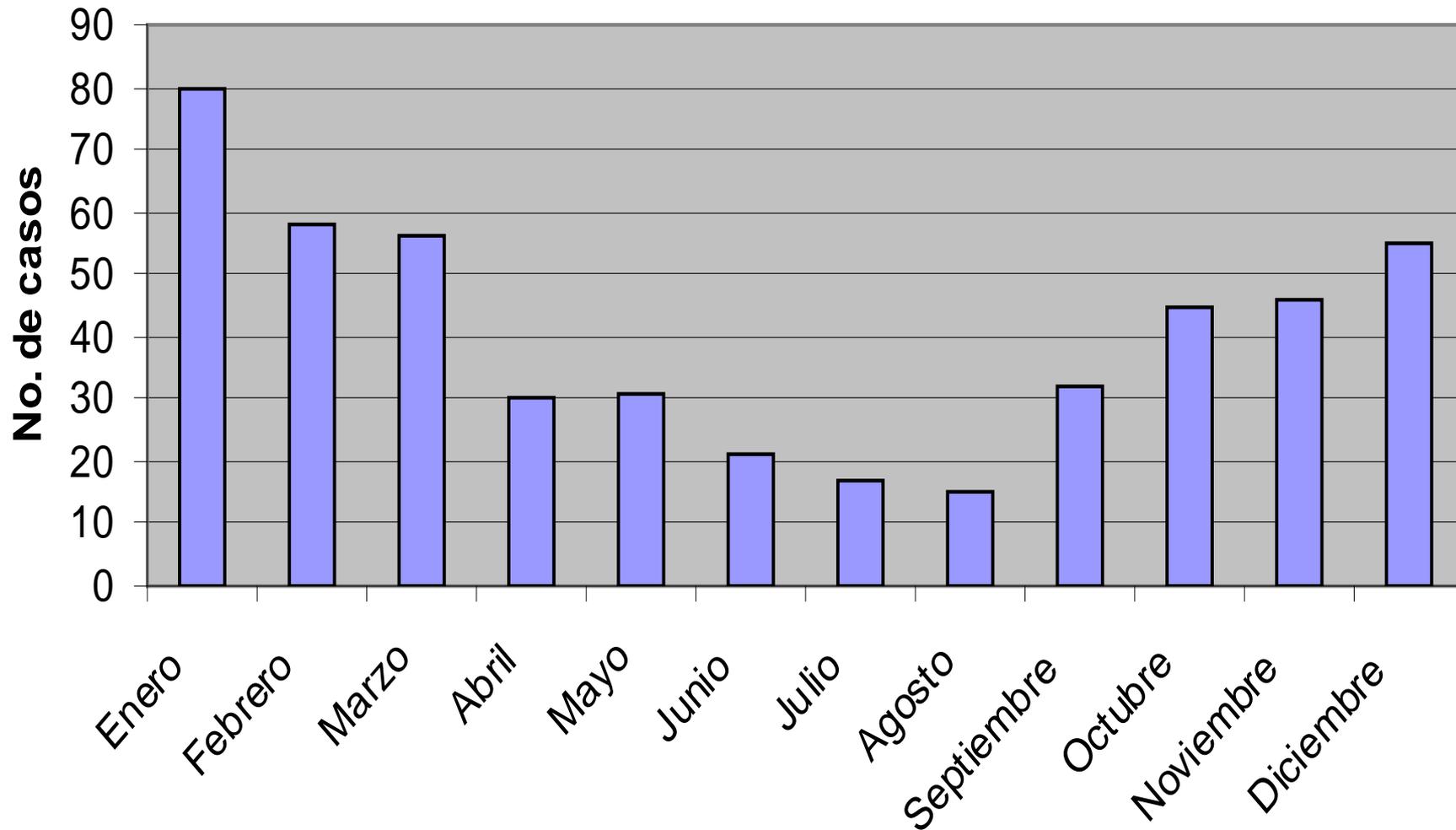


2009

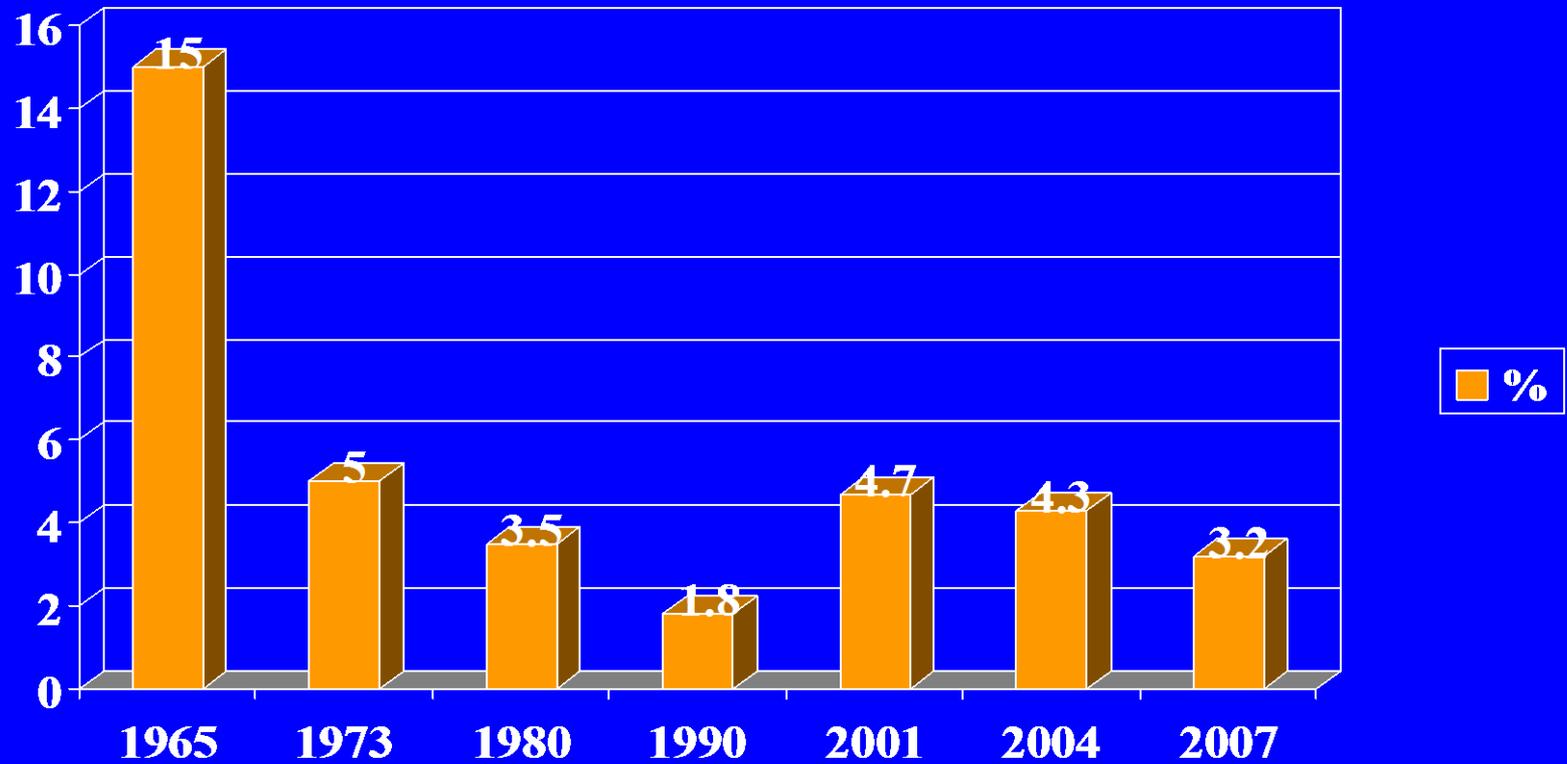


2010-2013

DISTRIBUCIÓN MENSUAL 2009



SUH -LETALIDAD (agudo)



TRATAMIENTO PERÍODO AGUDO

- GENERAL (aislamiento y nutrición)
- ANEMIA (transfusiones GR)
- SNC (control convulsiones)
- RENAL (insuficiencia renal aguda, HTA)

PREVENCIÓN

- Control sanitario (autoridades)
- Educación comunidad (higiene) **PEDIATRAS**

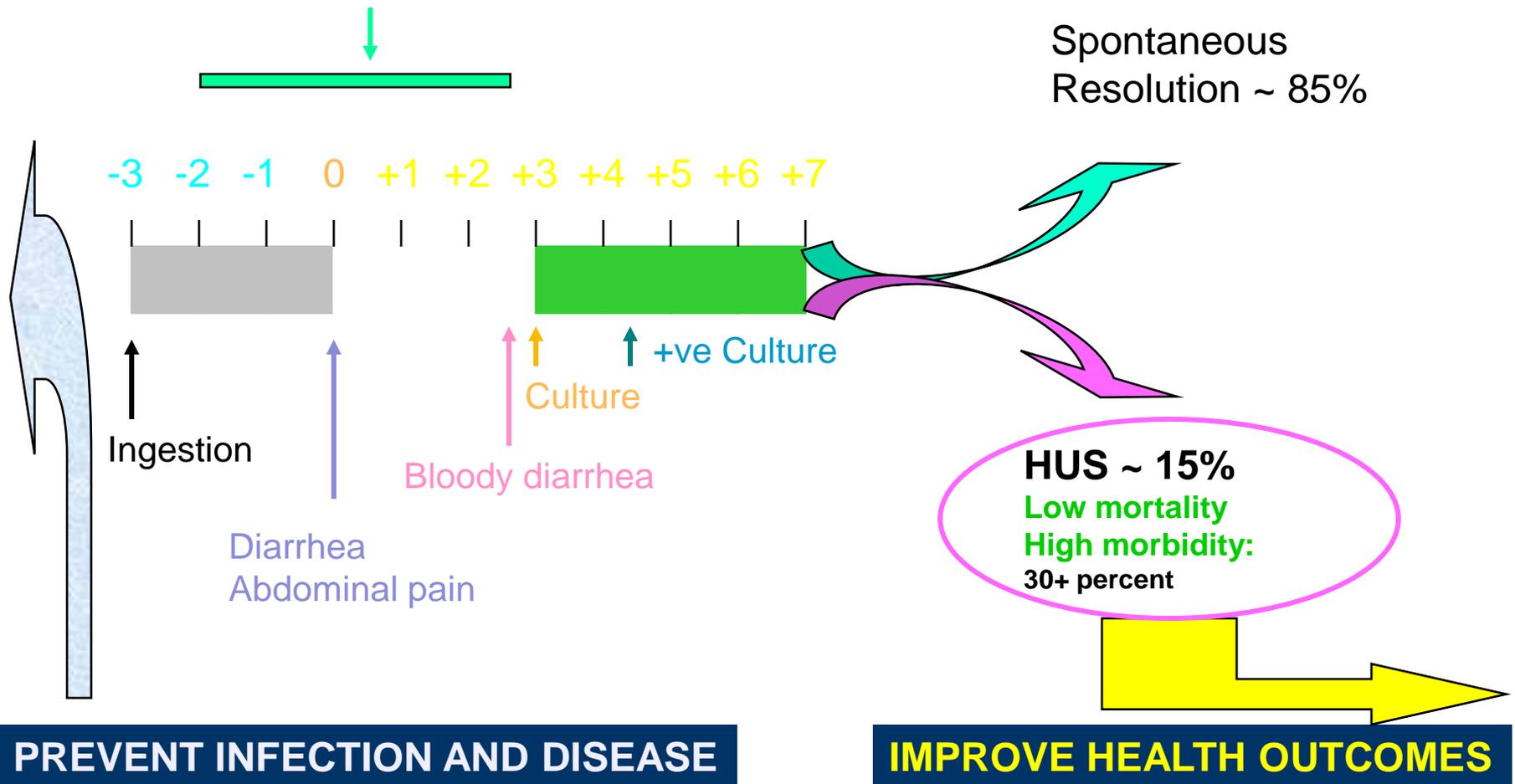
En estudio

- Prevención toxina: vacunas, absorción toxinas en luz intestinal, Ac monoclonales
- Disminución del Receptor GB3

Natural History of *E. coli* O157:H7 Disease in Children (*Karmali* VTEC2009)

Adapted from P.I. Tarr et al., Lancet 365: 1073-1086, 2005

? Window of opportunity for intervention with toxin antagonists such as Gb3 receptor analogues, Gb3 synthesis inhibitor GENZ C9 (C. Ibarra) or humanized monoclonal antibodies



SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

SUH D + SECUELAS EXTRARRENALES

SNC		5%
Retraso desarrollo – Déficit focal motor Ceguera Cortical - Convulsiones		
GI		3%
Estrecheces		
PANCREAS		Occas.
Diabetes		
HÍGADO		Excepc.
CORAZÓN		Excepc.

SUH

PREDICTORES DE SECUELAS RENALES DURANTE EL PERÍODO AGUDO

ANURIA (p <0.01) DURACIÓN <7 d. – 7/14 d. – >14 d.

DIÁLISIS: NECESIDAD – PROLONGACIÓN

HIPERTENSIÓN (p <0.05): Persistencia

GRAVEDAD DEL COMPROMISO EXTRARRENAL

CNS.

Colon (diarrea con sangre & perforación)

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO EVIDENCIAS DE MECANISMO DE REDUCCIÓN DE LA MASA NEFRONAL

PATOLOGÍA RENAL

PROPORCIÓN DE GLOMÉRULOS EN BIOPSIAS SECUENCIALES.

Habib et al. Adv Nephrol (1982) 11: 99

ALTERACIONES HISTOLÓGICAS EN CRÓNICOS.

Caletti et al. Pediatr Nephrol (1996) 10: 687

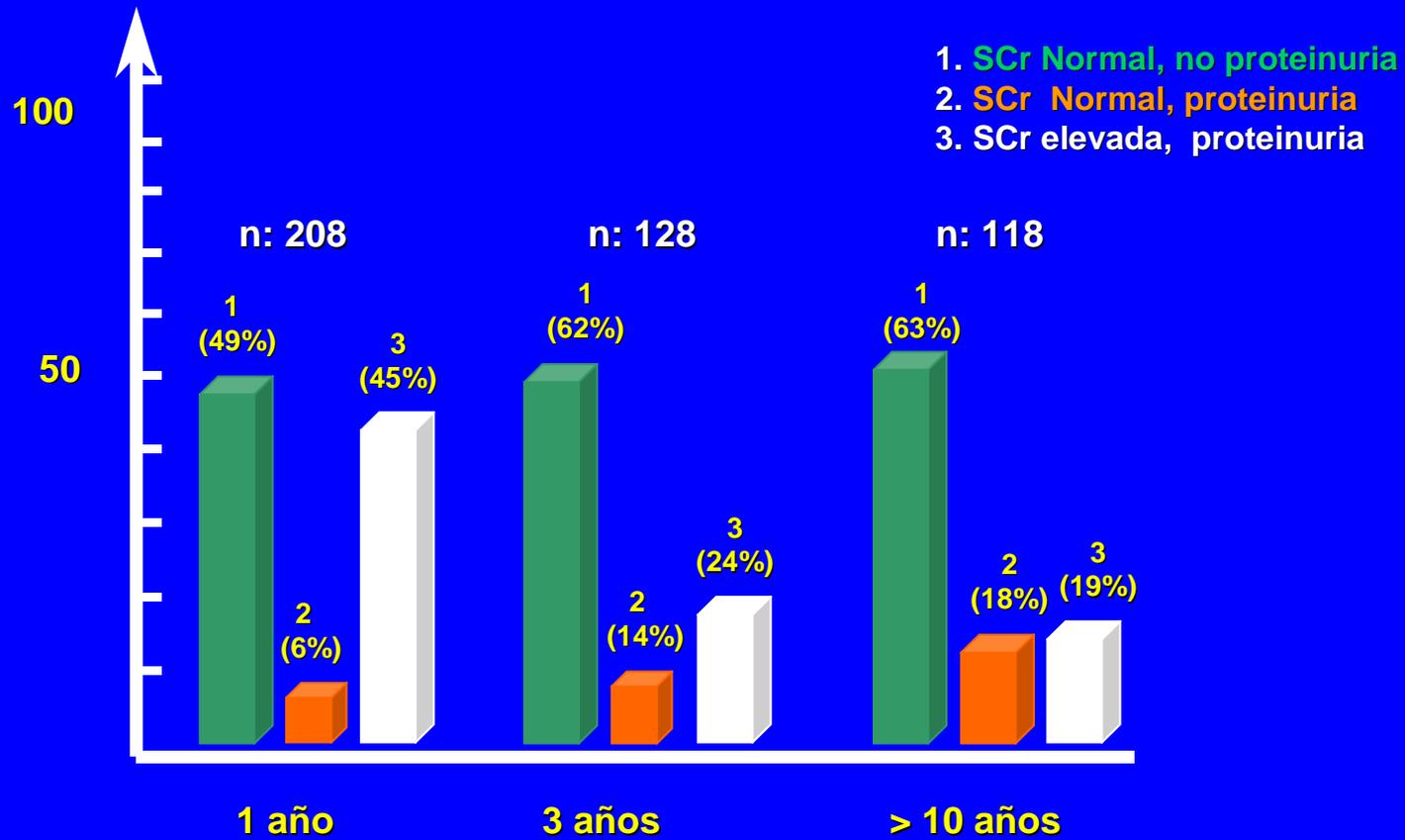
HIPERFILTRACIÓN

ALBUMINURIA PATOLÓGICA. Perelstein et al. Arch Dis Child (1991) 65: 728

RESERVA FUNCIONAL

Tufró et al. Pediatr Nephrol (1991) 5: 184

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO



ESTADO RENAL A LOS 1, 3, y > 10 AÑOS DE SEGUIMIENTO

SUHD + EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO(%)

Nr. Pacient.	“Normal”	Proteinuria o HP art + CCr Normal	CCr ↓	Seguimiento (años)
266 <i>Media 5 estudios</i>	61.6 56 - 65	16.4 7 - 28	19.2 6 - 32	2 - 18
118 <i>H S M L - LP *</i>	63	18	19	10 - 19
3476 JAMA, 2003	63	(37)?	(37)?	1- 22

* Spizirri FD et al. *Pediatr Nephrol* 1997. 11: 156

SUTI = SINDROME-EPIDERMICO DERMATITIS

ESTADIO AGUDO

Mortalidad < 5% (0.5 – 4.7% entre 1978 – 2009 Weinstein)

Tratamiento: control infección y nutrición. Diálisis precoz.

POST AGUDO

Sobrevida > 95% 1/3 en riesgo de sec. crónicas

Infrecuentes: Déficits motores, sensoriales o intelectuales

Estrecheces intestinales

Diabetes

Miocardio

SUH – EPIDEMICO EVOLUCIÓN RENAL

Secuelas en ~ de 30%. Progresión debida a mecanismos relacionados a la destrucción nefronal inicial

- 1- estadio agudo + grave → sin recuperación de IRA**
- 2- recuperación parcial FR → IRT en 2 a 5 años.**
- 3- recuperación del CCr. Proteinuria persistente c/s hipert. art:
IRT > 5 años**

Tratamiento: prevención de progresión de la IRC

Transplante: indicado. Bajo riesgo de recurrencia.

No aumentada por los inhibidores de la calcineurina

EFECTO ANTIPROTEINÚRICO DE LA DIETA, EL ENALAPRIL Y EL

LOSARTAN EN NIÑOS CON SÍNDROME UREMICO HEMOLÍTICO (D+)

- Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado
- Pts. ≥ 1 año post SUH D+ , proteinuria y CCr N
- Placebo , enalapril (0,18-0,27 mg/Kg/d), losartan (0,39-1,34 mg/Kg/d)
- 137 niños. Proteinuria normalizó en 66,4% con dieta
- 16 placebo [PL] 16 enalapril [ENA] 14 losartán [LO]

REDUCCIÓN PROTEINURIA

PL 30,0%

ENA 82,0%

LO 66,3%

DESAPARICIÓN PROTEINURIA

PL 6 (37,5%)

ENA 13 (81,3%)

LO 11 (78,6%)

CONCLUSIONES TRATAMIENTO

1. Un inhibidor de la ECA y un bloqueante del receptor 1 de la AT reducen significativamente ($p = 0,015$) la proteinuria en pts. con secuela post SUH D+
2. Las drogas utilizadas durante 6 meses resultaron seguras y no presentaron efectos colaterales de importancia

CARACTERÍSTICAS DEL SUH (D+)

- Enfermedad tipo "One-shot"
- < 5% mortalidad en período agudo
- 33% secuela renal. (2a. causa de Tx renal en Argentina)

Mecanismo: reducción inicial de masa nefronal.

Hiperfiltración de nefrones remanentes

Proteinuria Persistente (detectar)

Hipertensión arterial (detectar)

- < 5% secuela CNS. Infrecuente intestino, páncreas, corazón
- Sin recurrencia en trasplante (indicado)
- No hay riesgo aumentado por inhibidores calcineurina.

CONDUCTA

- 1- ESTABLECER ETIOLOGÍA

NO MEDICAR con ANTIB. vía oral DIARREA CON SANGRE (Wong et al. Clin Inf Dis 2011. 56: 33)

TRAT. INTENSIVO y PRECOZ SI INFECCIÓN NEUMOCÓC.

- 2 - SI STEC + TRAT. DE SOSTÉN

- 3 - SI (D -) Y SOSPECHA DE ATÍPICO INICIAR INFUSIÓN DE PLASMA (Nefrólogo)

- 4 - SI Ac ANTIPROTEASA (PTT): PLASMAFÉRESIS e INMUNOSUPRESIÓN (Nefrólogo)

- 5 - SI MCP SUSPENDER PLASMA (Nefrólogo)

HOSP POSADAS

Servicio Pediatría

Nefrol Pediat

Luis A Vazquez

Dorita Gay

Diana Massó

Alda Tufro

Hipert arterial

Maggie Deregibus

Cuidados Intensivos

M Clelia Orsi

HOSP NIÑOS DE LA

PLATA S. M. Ludovica

Francisco Spizzirri

Norma Bibiloni

Ricardo Rahman

INSTITUTO de

NEFROLOGÍA (Tx)

Laila Rodriguez-Rilo

Gabriela Morrone

Hugo Galvez

MUCHAS GRACIAS

COMPLEMENTO

VÍA CLÁSICA

Complejos inmunes (Fc Ig)

C1 q,r,s → C4 – C2



C4b – C2a (C3 convertasa)

VÍA LECTINA

Microorganismos

Lectina +
Polisac. – glicoprot.

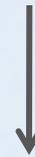


C4b – C2a

VÍA ALTERNA

Hidrólisis C3

FB + FD



C3bBb

(estabilizado x properdina)



FH - FI - MCP

C3

C3b

C3a

Eculizumab



C5

C5b

C5a



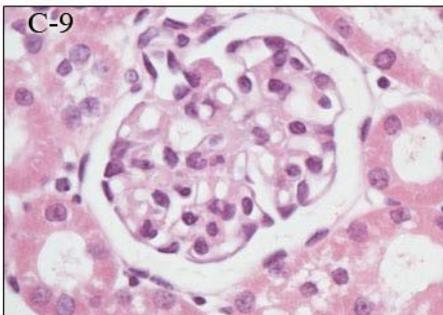
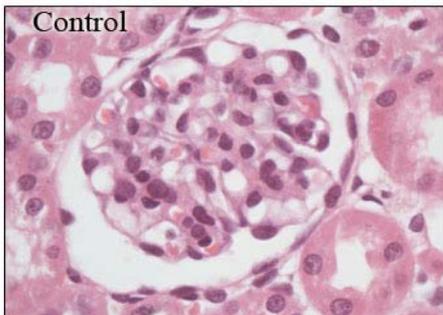
C6,7,8 (CAM)



MAT

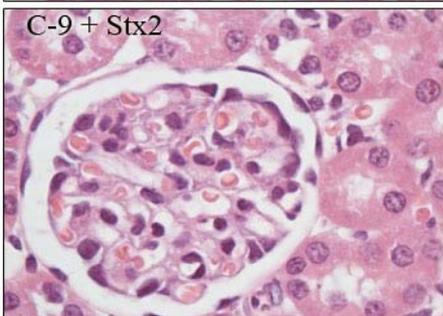
El C9 disminuyó la necrosis tubular y glomerular renal producida por sStx2

Control



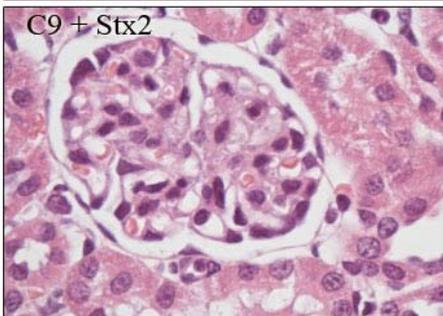
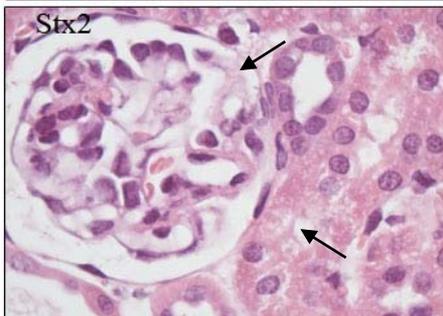
C-9

sStx2

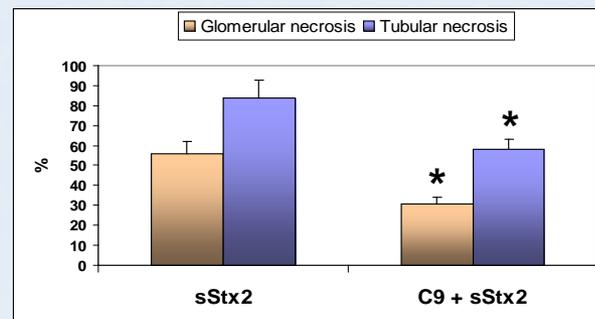


C-9 +
sStx2

sStx2



C-9 +
sStx2

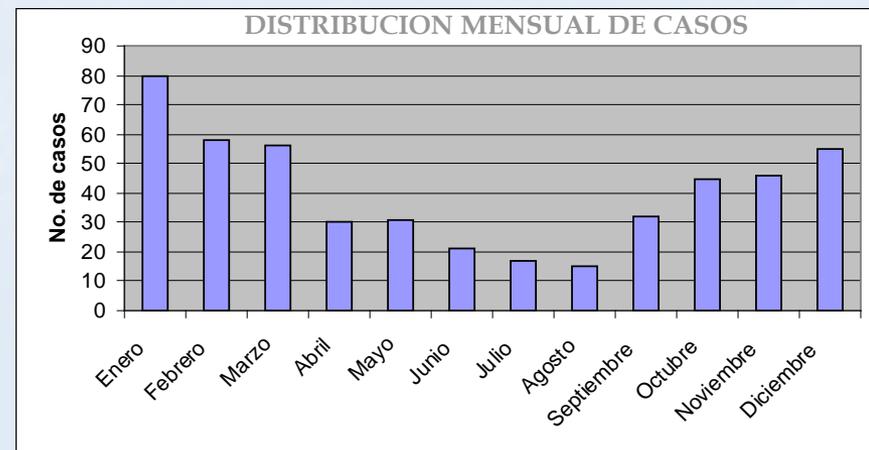
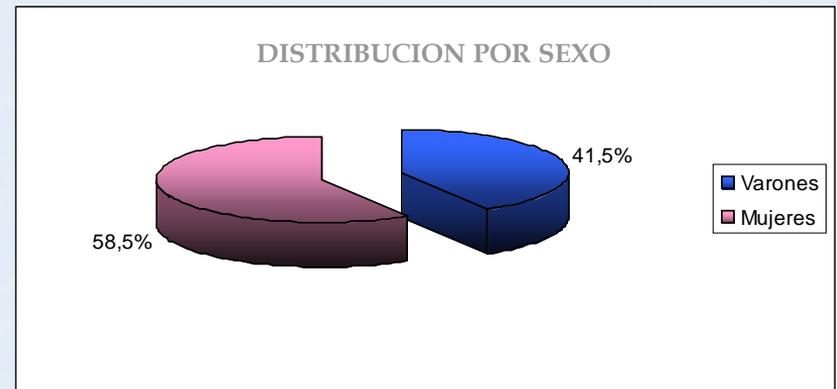
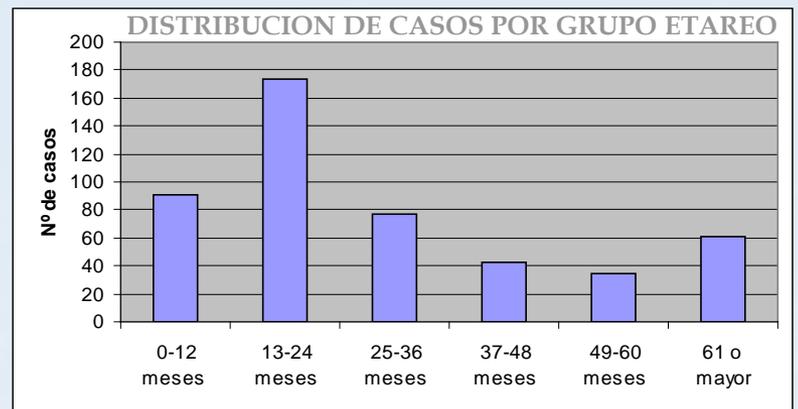
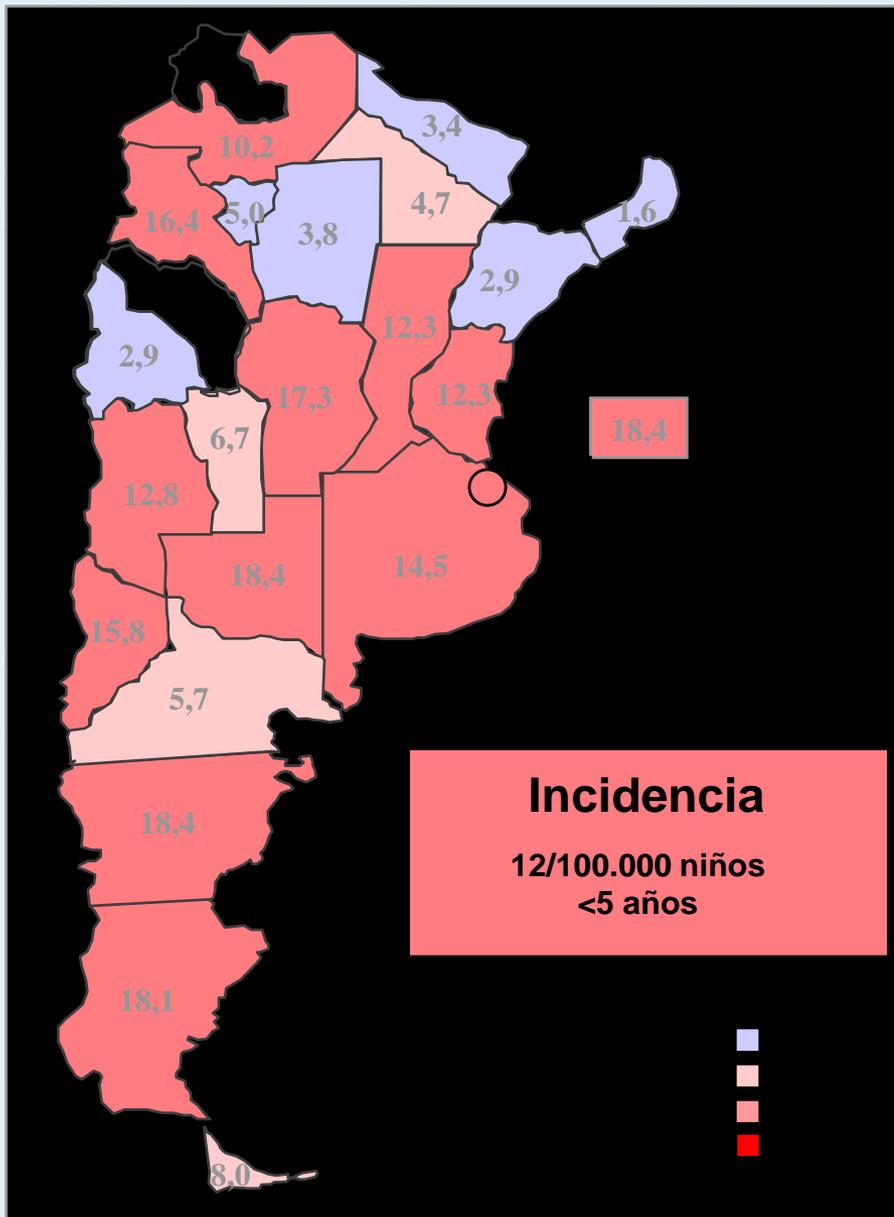


Se observó la presencia de necrosis tubular y glomerular en treinta campos 1000 × por riñón. Cada barra representa la media ± SEM de 6 ratas.

* $p < 0.001$, C-9+sStx2 vs sStx2.

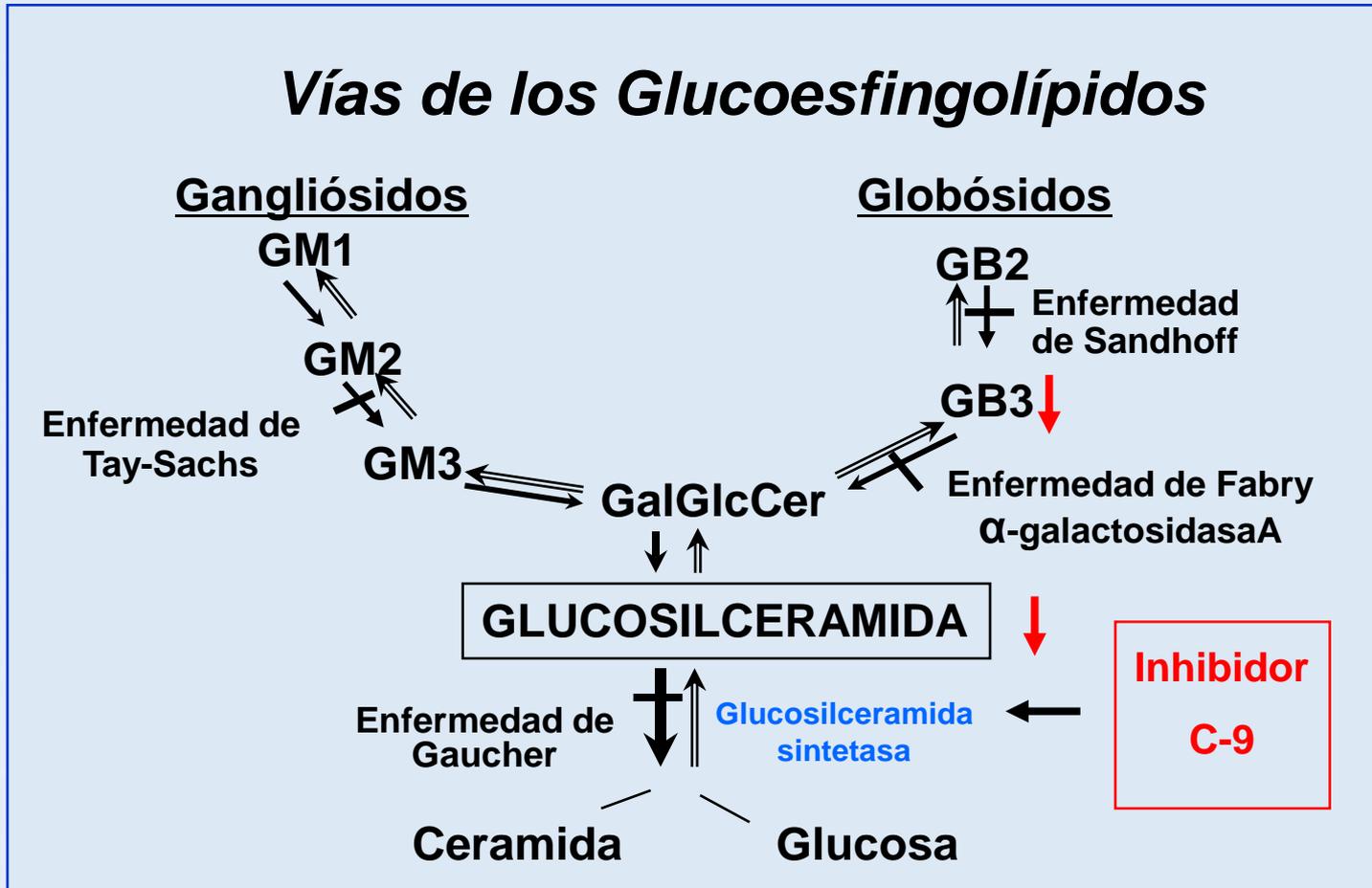
H&E, 1000 ×

SUH - ARGENTINA 2009



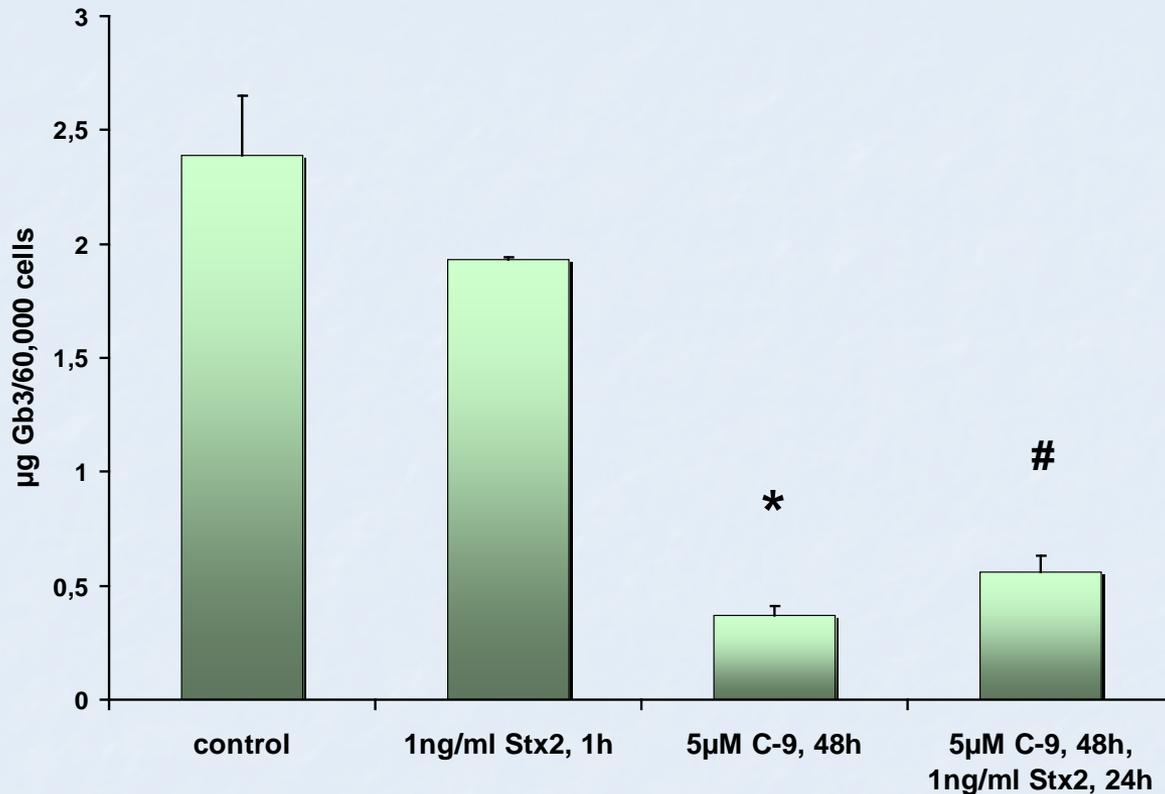
ENFERMEDADES DEPÓSITO LISOSOMAL

Vías de los Glucoesfingolípidos



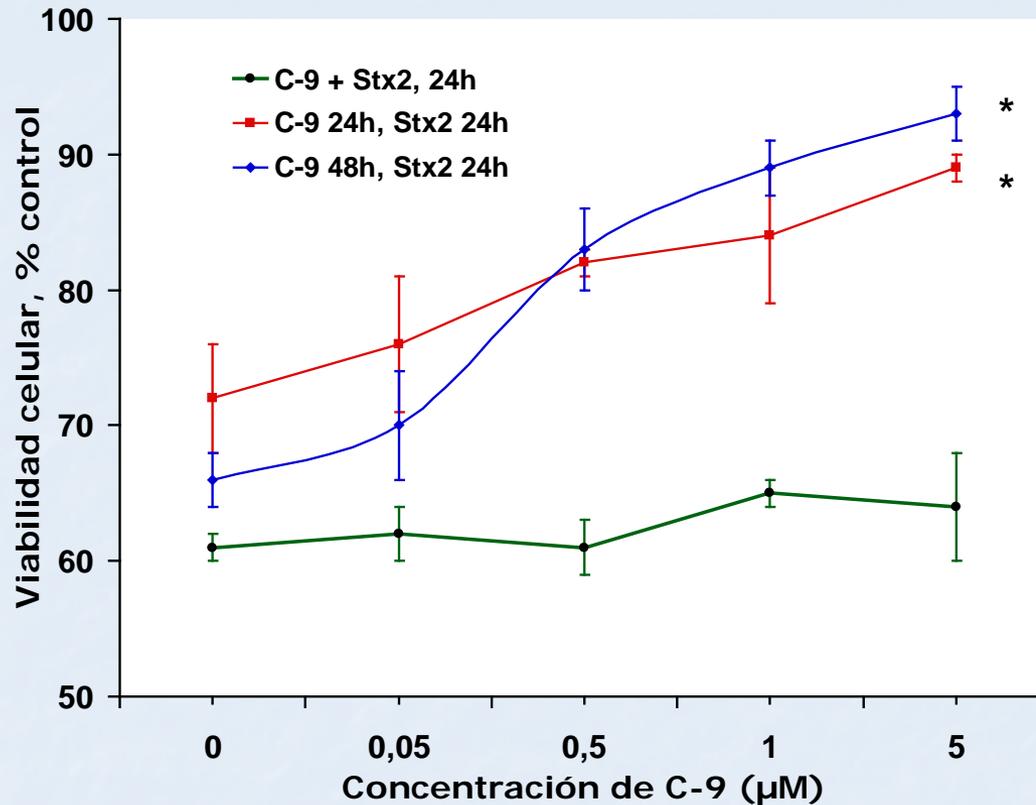
El C-9 (Genzyme Corp.) es un potente inhibidor específico de la Glucosilceramida sintetasa, primer paso en la biosíntesis del Gb3

El C-9 inhibió la expresión de Gb3 en las cultivos primarios de células epiteliales renales humanas (CERH)



Las CERH fueron incubadas con o sin C-9 desde 48 hs antes del agregado o no de 1ng/ml Stx2 por 24h. Los niveles de Gb3 se midieron por espectrometría de masa. Cada barra representa la media \pm SEM de 3 experimentos. * $p < 0.001$, para CERH con C-9 vs sin tratar, # $p < 0.001$ para CERH con C-9+Stx2 vs Stx2.

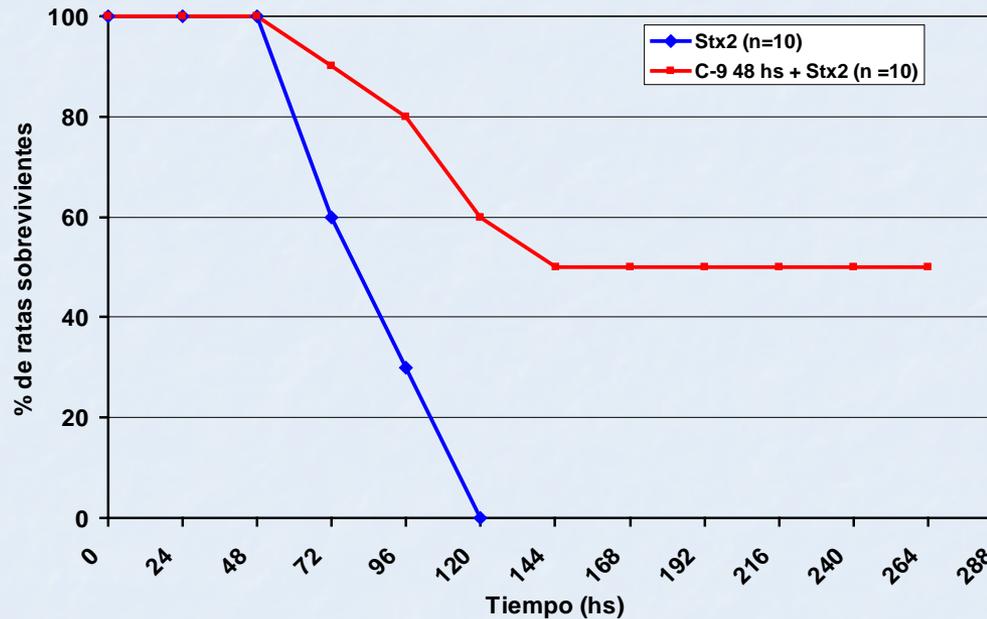
El C-9 protegió del efecto citotóxico producido por Stx2 en las CERH



Las CERH fueron co-incubadas con C-9 y 1ng/ml Stx2 pura por 24h, ó fueron pre-incubadas con C-9 por 24h y 48h seguido de la incubación con 1ng/ml Stx2 por otras 24h. Los datos representan el valor promedio \pm SEM (n=3). *p<0.05 para las curvas de pre-incubación vs co-incubación con C-9 (ANOVA).

Silberstein y col. *J Epithel. Biol. Pharmacol* 1: 71-75, 2008.

Efecto del C-9 en la sobrevida de ratas con SUH



El tratamiento con C-9 desde 48 hs antes de la inyección con sStx2 produjo una sobrevida del 50% de los animales

Silberstein, Lucero, Zotta, Repetto, Ibarra Pediatr Res may (2011)