

# Inmunidad humoral a tétanos, sarampión y rubéola en niños con leucemia linfoblástica aguda luego del tratamiento quimioterápico

*Humoral immunity to tetanus, measles and rubella in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy*

Dra. Myriam Onoratelli<sup>a</sup>, Dra. Claudia Botana<sup>a</sup>, Dra. Laura Peralta<sup>a</sup>, Dra. Magalí Rebollo<sup>a</sup>, Dra. Silvina Ruvinsky<sup>a</sup>, Dra. Myriam Gutter<sup>a</sup>, Dra. María S. Felice<sup>a</sup>, Dra. Mercedes Posadas<sup>a</sup>, Dra. Silvina Evangelista<sup>a</sup>, Dra. María V. Villar<sup>a</sup>, Dra. Mariana Golluscio<sup>a</sup>, Dra. Agustina Molina<sup>a</sup> y Dra. Lidia Fraquelli<sup>a</sup>

## RESUMEN

Los regímenes de quimioterapia y los avances en el soporte clínico han mejorado la supervivencia de los niños con leucemia linfoblástica aguda. Son temas de preocupación las secuelas del tratamiento, entre ellas, el daño inmunológico inducido por la terapia inmunosupresora, que se refleja en la pérdida de niveles protectores de anticuerpos provistos por inmunizaciones previas.

Nuestro objetivo fue evaluar la presencia de títulos protectores de anticuerpos para sarampión, rubéola y tétanos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda luego de haber finalizado el tratamiento quimioterápico.

Se incluyeron 61 niños con leucemia linfoblástica aguda asistidos en el Hospital Garrahan, que habían finalizado el tratamiento, como mínimo, 6 meses antes y con vacunación completa previa al diagnóstico. Las tasas de anticuerpos protectores fueron sarampión: 46% (IC 32-59); tétanos: 53% (IC 40-67); rubéola: 60% (IC 47-63).

Estos resultados refuerzan la necesidad de reconsiderar la revacunación en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** leucemia linfoblástica aguda, inmunizaciones, inmunidad humoral, anticuerpos, quimioterapia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.549>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.549>

## INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, los regímenes intensificados de la quimioterapia y los avances en la implementación del soporte clínico lograron mejorar la supervivencia de los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA).<sup>1</sup>

El número creciente de sobrevivientes plantea un desafío para los pediatras, especialmente en relación con el desarrollo de secuelas secundarias al tratamiento. Entre ellas, se encuentra el daño inmunológico inducido por la terapia inmunosupresora. Los niños con LLA tratados con quimioterapia sufren una inmunosupresión humoral y celular que puede durar meses o años después de haber finalizado el tratamiento.<sup>2-4</sup>

Las inmunizaciones constituyen una medida sumamente importante en la prevención de enfermedades infecciosas transmisibles. En este contexto, resulta relevante conocer el nivel de protección para enfermedades prevenibles por vacunas en estos pacientes, que recibieron las inmunizaciones en forma oportuna y luego realizaron quimioterapia.

Existe poca evidencia en la literatura acerca de la recuperación de los niveles protectores de anticuerpos provistos por inmunizaciones previas en los niños tratados por LLA que finalizaron tratamiento quimioterápico. Los estudios publicados difieren en los resultados reportados, de modo que no es posible realizar una recomendación definitiva sobre una política de revacunación.<sup>5</sup> En nuestro medio, no existen datos publicados sobre este tema.

El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de títulos protectores de anticuerpos para sarampión, rubéola y tétanos en pacientes con LLA luego de haber finalizado el tratamiento quimioterápico.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo y observacional, de corte transversal.

Se incluyeron 61 pacientes con diagnóstico de LLA asistidos en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" durante el período comprendido entre junio de 2008 y enero de 2013. Los criterios de inclusión fueron haber

a. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia: Dra. Myriam Onoratelli, onoratelli@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-12-2015

Aceptado: 28-7-2016

recibido tratamiento de primera línea según el protocolo en curso, niños de entre 1 y 17 años en el momento del diagnóstico, haber transcurrido entre 6 y 18 meses luego de haber finalizado el tratamiento al momento del estudio y que tuvieran vacunación completa, según el Calendario Nacional de Vacunación.

Los pacientes incluidos aceptaron participar en forma voluntaria e informada, mediante consentimiento y asentimiento si correspondía.

El tratamiento recibido fue el Protocolo 11-ALLIC/BFM-2002.<sup>6</sup> Los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo (estándar, intermedio y alto) de acuerdo con parámetros clínicos, biológicos y respuesta al tratamiento. El tratamiento administrado difirió en intensidad según los grupos de riesgos.

El cumplimiento de la vacunación se corroboró con el carnet de vacunas.

Se excluyeron aquellos niños que habían recibido los refuerzos correspondientes por la edad para tétanos, sarampión o rubéola luego de la finalización de la quimioterapia, pacientes con alteraciones de la inmunidad previas al diagnóstico de LLA y aquellos que no habían recibido algún refuerzo correspondiente a la edad por estar bajo quimioterapia.

Las principales variables de resultado fueron los títulos de anticuerpos para rubéola, sarampión y tétanos obtenidos luego del ingreso al estudio.

El dosaje de anticuerpos se realizó después de 6 a 18 meses de haber finalizado la quimioterapia, por lo que la situación se definió como "ausencia" de niveles protectores y no de "pérdida", ya que no se realizó el dosaje previo a la quimioterapia. Si bien estos resultados no se compararon con los niveles de anticuerpos previos al tratamiento quimioterápico, se tuvo en cuenta que, en la población general con esquema de vacunación completa, la prevalencia de niveles protectores de anticuerpos contra las enfermedades estudiadas fue entre el 90% y el 95%.<sup>7-10</sup>

Los dosajes de inmunoglobulina G (IgG) para rubéola se determinaron mediante un método cuantitativo basado en ensayo de inmunoenzima de micropartículas (*microparticle enzyme immunoassay*; MEIA, por sus siglas en inglés) de Laboratorios Abbott®.

Para el dosaje de IgG para sarampión, se utilizó un método cualitativo que asociaba el método inmunoenzimático *sandwich* en dos etapas a una detección final por fluorescencia (*enzyme linked fluorescent assay*; ELFA, por sus siglas en inglés) de Laboratorios Biomerieux®.

El dosaje de títulos de anticuerpos para toxoide tetánico se realizó en el laboratorio de inmunología utilizando el test de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés).

Adicionalmente, se consignó, en cada caso, edad del niño al momento del diagnóstico, tiempo (en meses) transcurrido desde la finalización de la quimioterapia y grupo de riesgo de LLA.

En todos los casos, se realizó una única determinación a través de una extracción de sangre por venopunción solicitada junto con el control oncológico que habitualmente se realiza en estos pacientes. No se realizaron extracciones adicionales para este estudio.

El estudio fue aprobado para su desarrollo por el Comité Revisor de Investigación y el Comité de Ética Hospitalario.

### Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las variables continuas, se usaron, como medidas de resumen, media, mediana y desvío estándar, según correspondiera a la distribución de los datos. Las variables categóricas se midieron en valor absoluto y porcentual.

Las tasas de protección se expresaron como porcentajes e IC 95% para reportar la precisión del valor obtenido.

Además, se analizó la relación entre la presencia o no de títulos protectores y grupos de riesgos de LLA, edad en el momento del diagnóstico y tiempo de finalizado el tratamiento. Para el análisis, se utilizó el programa estadístico STATA 9.0 (StataCorp USA).

### RESULTADOS

Ingresaron al estudio 61 niños, 31 mujeres y 30 varones. En la *Tabla 1*, se describen las principales características de la población.

Tabla 1. Características generales de la población evaluada (n= 61)

Sexo masculino, n (%)	30 (49)
Edad en años en el momento del dosaje de anticuerpos; mediana (rango)	10,3 (3,6-19,1)
<b>Grupo de riesgo LLA, n (%)</b>	
Estándar	16 (26)
Intermedio	39 (64)
Alto	6 (10)
Tiempo en meses de finalizada la quimioterapia; mediana (rango)	9 (6,2-17)

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

La tasa de anticuerpos protectores fue, para sarampión, 46% (IC 95%: 32-59); para tétanos, 53% (IC 95%: 40-67); y, para rubéola, 60% (IC 95%: 47-63).

La presencia de anticuerpos protectores según los grupos de riesgo fue la siguiente:

- para sarampión, en el 53% de los pacientes de riesgo estándar, 50% de los de riesgo intermedio y ninguno de los 6 pacientes de riesgo alto.
- para rubéola, en el 53% de los niños de riesgo estándar, 65% de los de riesgo intermedio y 50% de los de riesgo alto.
- para tétanos, en el 53% de los niños de riesgo estándar, 57% de los correspondientes a riesgo intermedio y 33% de los de riesgo alto.

En el análisis descriptivo de nuestros resultados, no se observó diferencia entre la presencia de anticuerpos protectores y la mediana de edad en el momento del diagnóstico o la mediana en meses de tiempo transcurrido luego de haber finalizado el tratamiento (*Tablas 2 y 3*).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, se observó que, dependiendo del anticuerpo evaluado, entre el 40% y el 54% de los niños con diagnóstico de LLA, que cumplieron tratamiento quimioterápico convencional, carecían de anticuerpos protectores para sarampión, rubéola y tétanos, inmunizaciones recibidas según el Calendario Nacional de Vacunación, antes de comenzar el tratamiento.

Los niños con LLA tratados con quimioterapia sufren una inmunosupresión humoral y celular

que puede durar meses o años después de haber finalizado el tratamiento.<sup>2,4</sup> La inmunidad humoral expresada por la función de células B puede ser evaluada midiendo los niveles séricos de inmunoglobulinas. Se ha observado que, al finalizar la quimioterapia, estos niveles están cercanos al percentilo 10 y alcanzan valores normales dentro de los 6 meses de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor.<sup>2,4</sup>

Sin embargo, existe poca evidencia en la literatura acerca de la recuperación de los niveles protectores de anticuerpos provistos por inmunizaciones recibidas previamente al tratamiento quimioterápico.

Nilsson et al.,<sup>11</sup> analizaron los niveles de anticuerpos en 43 niños después de la quimioterapia y demostraron la persistencia de los niveles de protección contra el sarampión y la rubéola en el 60% y el 72% de los pacientes, respectivamente. Brodtman et al.,<sup>12</sup> estudiaron los títulos de anticuerpos para varias vacunas en 100 niños con LLA y observaron que el porcentaje de niños con LLA que tenían títulos protectores fue notablemente inferior al previsto para los sujetos de control inmunizados. En el estudio de Von der Hardt et al.,<sup>13</sup> más de 50% de los pacientes carecían de inmunidad protectora contra la difteria y tétanos después del tratamiento quimioterápico.

Los estudios publicados difieren en los resultados y, si bien muchos de ellos demuestran reducción en los niveles protectores de anticuerpos, en algunos, se cuestiona su diseño.

En la única revisión sistemática realizada por Van Tilburg et al.,<sup>5</sup> los resultados fueron

TABLA 2. Presencia de títulos protectores para sarampión, rubéola y tétanos según edad al momento del diagnóstico (n= 61)

Títulos protectores de anticuerpos		Edad al momento del diagnóstico de LLA	
		X DE	(IC 95%)
Anticuerpos contra sarampión	+	6,9 ± 4,5	(5,1-8,6)
	-	6,9 ± 4,2	(5,5-8,4)
Anticuerpos contra tétanos	+	7,2 ± 3,8	(5,9-8,6)
	-	6,7 ± 5	(4,9-8,5)
Anticuerpos contra rubéola	+	7,2 ± 4,3	(5,7-8,6)
	-	6,7 ± 4,4	(4,9-8,4)

LLA: leucemia linfoblástica aguda;

X DE: mediana desvío estándar; IC: intervalo de confianza.

+ Presencia de títulos protectores de anticuerpos;

- Ausencia de títulos protectores de anticuerpos.

TABLA 3. Presencia de títulos protectores para sarampión, rubéola y tétanos según meses de finalizado el tratamiento quimioterápico (n= 61)

Títulos protectores de anticuerpos		Meses de finalizado el tratamiento	
		X DE	(IC 95%)
Anticuerpos contra sarampión	+	8,9 ± 2,5	(7,9-9,9)
	-	9,2 ± 2,5	(8,4-10,1)
Anticuerpos contra tétanos	+	8,7 ± 2,2	(7,9-9,5)
	-	9,4 ± 2,7	(8,4-10,4)
Anticuerpos contra rubéola	+	9,5 ± 2,6	(8,6-10,4)
	-	8,6 ± 2,3	(7,6-9,5)

X DE: mediana desvío estándar; IC: intervalo de confianza.

+ Presencia de títulos protectores de anticuerpos;

- Ausencia de títulos protectores de anticuerpos.

presentados en rangos de valores de tasas de protección, lo que parecía apropiado dada la diversidad de los estudios. El amplio rango en niveles de anticuerpos protectores entre los estudios, que puede ser explicado por su heterogeneidad y el tamaño limitado en la muestra, no permitió realizar un metaanálisis. Por lo tanto, no se pudo adoptar una recomendación definitiva sobre una política de revacunación.<sup>5</sup>

En el Reino Unido y en España, se recomienda la administración de una dosis de refuerzo de las vacunas recibidas luego de 6 meses de haber finalizado el tratamiento quimioterápico. Estas recomendaciones se basan, principalmente, en la opinión de expertos y un número limitado de estudios publicados.<sup>14,15</sup>

Algunos estudios han demostrado que, en los pacientes de menor edad, se observa una mayor incidencia de disminución en los niveles de anticuerpos protectores.<sup>11</sup>

En el análisis descriptivo de nuestros resultados, no se observó diferencia entre la presencia de anticuerpos protectores y la mediana de edad al momento del diagnóstico o la mediana en meses de tiempo transcurrido luego de haber finalizado el tratamiento.

Con respecto a los grupos de riesgo de LLA, si bien se describe el porcentaje de anticuerpos protectores en los diferentes grupos de riesgo, una de las limitaciones de estos resultados es que, en el grupo de alto riesgo, solo tuvimos 6 pacientes.

Por lo tanto, si bien se observó que ninguno de los pacientes de alto riesgo tenía anticuerpos protectores para sarampión, el tamaño pequeño de la muestra no permite detectar una diferencia significativa.

Es interesante resaltar que, aún los pacientes de riesgo estándar, no presentaron anticuerpos protectores en un alto porcentaje.

Por lo tanto, los resultados hallados refuerzan la necesidad de reconsiderar las políticas de revacunación en los pacientes que reciben tratamientos de quimioterapia para LLA, aún de aquellos que pertenecen a los grupos de riesgo estándar o intermedio y reciben tratamientos de menor intensidad, y, sin dudas, especialmente en el grupo de pacientes de alto riesgo, que reciben esquemas de mayor intensidad. ■

### Agradecimientos

Se agradece la colaboración en la confección y realización de este trabajo a la Dra. Susana Patricia Rodríguez\* y a la Dra. Stella Carchio.\*\*

\* Directora asociada de Docencia e Investigación, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

\*\* Jefa de Área de Laboratorio.

### REFERENCIAS

- Smith MA, Ries LA. Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2002. Págs.1-12.
- Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cáncer* 1992;69(6):1481-6.
- Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi TT. Recovery of blood T-cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11(3):281-92.
- Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, McCracken GH, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(5):451-7.
- Van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, et al. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia* 2006;20(10):1717-22.
- Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174-84.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
- Pachón I, Amela C, De Ory F. Age specific seroprevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. *Epidemiol Infect* 2002;129(3):535-41.
- Pedranti MS, Adamo MP, Macedo R, Zapata MT. Prevalencia de anticuerpos antirrubéola y antiparvovirus B19 en embarazadas de la ciudad de Córdoba y en mujeres en edad fértil de la ciudad de Villa Mercedes, San Luis. *Rev Argent Microbiol* 2007;39(1):47-50.
- Pichichero ME, Anderson EL, Rennels MB, Edwards KM, et al. Fifth vaccination with diphtheria, tetanus and acellular pertussis is beneficial in four- to six-year-olds. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(4):427-33.
- Nilsson A, De Milito A, Engström P, Nordin M, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002;109(6):e91.
- Brodman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowsky P, et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr* 2005;146(5):654-61.
- Von der Hardt K, Jüngert J, Beck JD, Heining U. Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic therapy in children and adolescents - a retrospective analysis. *Vaccine* 2000;18(26):2999-3004.
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Immunization of the immunocompromised child: Best Practice Statement. United Kingdom: RCPCH; 2002.
- Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Insectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)* 2011;75(6):413.e1-22.

# Prevalencia y evolución clínica del síndrome urémico hemolítico típico entre hermanos

## *Prevalence and clinical course of typical hemolytic uremic syndrome among siblings*

Dr. Alfredo Eymann<sup>a</sup>, Dra. Paula Coccia<sup>b</sup>, Dra. Claudia Raddavero<sup>b</sup>, Dra. Gabriela Lafi<sup>b</sup>, Dra. Verónica Ferraris<sup>b</sup>, Dr. José Ramírez<sup>b†</sup> y Dr. Jorge Ferraris<sup>b</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una entidad infectocontagiosa producida por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

El objetivo fue evaluar el riesgo de contagio y evolución clínica entre hermanos con SUH típico.

**Población y métodos.** Se analizaron las historias clínicas de los niños con SUH típico desde 1997 a 2012. Se utilizó, como criterio de inclusión, a parejas de hermanos. Se definió un puntaje de gravedad.

**Resultados.** Se registraron 133 pacientes con SUH; 40 tenían hermanos y 4 progresaron a SUH (10%). La edad media de los 4 pares de hermanos fue de 29,3 meses (DE  $\pm$  11,5) y 5 (62,5%) eran niñas. El tiempo medio entre casos fue de 5,7 días (DE  $\pm$  3). El SUH presentó un mayor puntaje de gravedad en los hermanos que se enfermaron en segundo lugar.

**Conclusión.** El riesgo para desarrollar SUH entre hermanos fue 10% y la evolución clínica del segundo hermano fue más desfavorable.

**Palabras clave:** síndrome urémico hemolítico, hermanos, *Escherichia coli*, riesgo, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.553>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.553>

### INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico (SUH) se define clínicamente por la tríada clínica de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda, y se caracteriza por la presencia de microangiopatía trombótica en los estudios anatomopatológicos. El Dr. Carlos Gianantonio, en 1964, publicó una serie de casos en niños argentinos y realizó la descripción completa de los aspectos clínicos y la evolución de este síndrome.<sup>1</sup>

La sobrevida del SUH mejoró con la diálisis peritoneal intermitente en la fase aguda y el trasplante renal en la fase crónica. Sin embargo, continúa siendo un problema importante de salud en la Argentina. Es la principal causa de insuficiencia renal aguda y la segunda de la enfermedad renal crónica, lo que representa, aproximadamente, el 20% de los trasplantes renales pediátricos.<sup>2</sup>

El SUH se produce, en el 90% de los casos, por la infección de *Escherichia coli* variedad enterohemorrágica productora de toxina Shiga (*Shiga toxin-producing Escherichia coli*; STEC, por sus siglas en inglés); es decir que se trata de una entidad infectocontagiosa y se denomina SUH típico. La tasa de incidencia es variable, pero, en la Argentina, la incidencia anual es de entre 10 y 12 casos cada 100 000 niños menores de 5 años de edad; es la tasa mundial más alta reportada.<sup>3</sup>

Los factores de riesgo que se han vinculado al desarrollo del SUH típico son comer carne fuera del domicilio, comer carne mal cocida, vivir en un lugar con animales de granja o visitarlo y el contacto con niños menores de 5 años de edad con diarrea.<sup>4</sup>

El reservorio de STEC es el ganado vacuno, y la contaminación fecal de los alimentos y agua potable por el ganado es, a menudo, la fuente de la enfermedad en nuestro país.

La infección secundaria a través del contacto de persona a persona también puede ocurrir.<sup>5</sup> Se ha descrito que los contactos familiares de niños con SUH típico son comúnmente colonizados con STEC y se identificó con frecuencia la toxina Shiga en miembros de una misma familia.<sup>6,7</sup> El desarrollo y la gravedad en el contagio de persona a persona podrían depender, entre otros factores, de la cantidad de inóculo ingerido y la susceptibilidad de cada individuo.

El objetivo fue evaluar el riesgo de contagio y evolución clínica entre hermanos con SUH típico.

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se analizaron las historias clínicas de los niños con SUH típico que ingresaron al Departamento

a. Servicio de Clínica Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

b. Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Alfredo Eymann, [alfredo.eymann@gmail.com](mailto:alfredo.eymann@gmail.com)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-4-2016

Aceptado: 4-8-2016

de Pediatría de nuestra Institución entre el 1 de marzo de 1997 y el 31 de diciembre de 2012. Se llamó telefónicamente a las familias para confirmar los datos registrados.

Se definió SUH típico como la tríada de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda luego de un episodio de diarrea con o sin sangre.

Todos los casos clínicos se notifican al Ministerio de Salud a partir del año 2000.

Todos los pacientes fueron estudiados con coprocultivo para la búsqueda de STEC y/o detección de verotoxina 1 y 2 en materia fecal por citotoxicidad específica en células Vero, ensayo inmunoenzimático o por test rápido inmunocromatográfico de acuerdo con el año de ingreso del paciente.

Se utilizó, como criterio de inclusión, a parejas de hermanos (de 6 meses a 6 años de edad) que hubieran presentado SUH típico en el mismo período epidemiológico (de 2 a 14 días).

Se definió compromiso renal al aumento de la creatinina sérica por encima del rango normal ajustado a la edad o a la presencia de hematuria y proteinuria en el sedimento de orina; trombocitopenia, como el recuento de plaquetas menor de  $150 \times 10^9/L$ ; y compromiso neurológico, a letargia, irritabilidad, ataxia, convulsiones o coma.

Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, fecha de comienzo de los signos clínicos y de laboratorio de SUH entre el primer y el segundo hermano, análisis de laboratorio al ingresar (recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, hematocrito, creatinina, sedimento de orina), características clínicas (oligoanuria, diálisis peritoneal intermitente, compromiso neurológico y evolución clínica).

Se definió un puntaje de gravedad basado en predictores de mortalidad y de compromiso renal crónico descritos por Oakes et al. en 2006 y 2008.<sup>8,9</sup>

- Recuento de glóbulos blancos igual a 20 000 células por  $mm^3$  o mayor (1 punto) y menor (0).
- Hematocrito igual a 23% o menor (0) y mayor (1).
- Oligoanuria igual a 5 días o mayor (2), menor (1) y sin oligoanuria (0).
- Presencia de compromiso neurológico (1) y ausencia (0).

El puntaje 0 se interpretó como menor gravedad y el 5, mayor gravedad.

Las variables categóricas se analizaron por frecuencias y las continuas con distribución normal, por la prueba *t* de Student. Una *p* con valor menor de 0,05 se consideró significativa.

## RESULTADOS

Se registraron 133 pacientes con SUH típico. La media de edad fue de 24 meses (DE  $\pm 9,4$ );

TABLA 1. Características clínicas, análisis de laboratorio al ingresar y puntaje de gravedad de los 4 pares de hermanos con síndrome urémico hemolítico

Familia	1		2		3		4	
Año de diagnóstico	1997		1999		2002		2006	
Edad (meses)	25	10	23	43	31	47	28	28
Sexo	F	M	M	F	M	F	F	F
Diagnóstico	Inicial	Post	Inicial	Post	Inicial	Post	Inicial	Post
Intervalo para el desarrollo de SUH (días)	9		5		2		7	
Oligoanuria (días)	1	5	0	1	6	30	2	9
DPI (días)	0	6	0	0	5	32	0	9
Creatinina inicial (mg/dl)	2,1	3,5	0,8	1,2	3,4	1,2	1,7	3,7
Hematocrito (%)	21	25	30	29,6	23,6	31	21	26
Recuento de plaquetas (cel./ $mm^3$ )	50000	17200	130000	29000	43700	53800	64300	74500
Recuento de glóbulos blancos (cel./ $mm^3$ )	12300	13500	12000	14600	13800	36100	19500	24500
Compromiso neurológico	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí
Evolución	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	P e IRC	Normal	P
Puntaje de gravedad	2	4	1	2	3	5	1	5

SUH: síndrome urémico hemolítico. M: masculino; F: femenino. Normal: creatinina normal, normotenso y sin proteinuria. P: proteinuria; IRC: insuficiencia renal crónica. DPI: diálisis peritoneal intermitente. Post.: posterior.

58% eran niñas. La tasa de mortalidad fue de 1,8% y el compromiso neurológico fue la causa de muerte en todos los casos fatales.

Tenían hermanos 40 pacientes; 16 tuvieron diarrea y 4 progresaron a SUH (10%). Un par de hermanas eran mellizas.

La edad media de los 4 pares de hermanos fue de 29,3 meses (DE  $\pm$  11,5) y 5 (62,5%) eran niñas. No hubo recurrencias de SUH en ninguno de los pacientes y no hubo casos entre los adultos. El tiempo medio entre el primer y el segundo hermano con SUH fue de 5,7 días (DE  $\pm$  3) y la media de seguimiento fue 11 años (DE  $\pm$  5,4).

En las parejas de hermanos diagnosticados en 2002 y 2006, se confirmó la presencia de STEC por el hallazgo de verotoxina en materia fecal.

Se describen las características clínicas y de laboratorio inicial de los pares de hermanos estudiados en la *Tabla 1*.

Los hermanos que desarrollaron SUH típico en segundo término presentaron mayor grado de gravedad, según los parámetros de mal pronóstico evaluados al inicio de la enfermedad, con mayor frecuencia de compromiso neurológico y falla renal prolongada.

La media del puntaje de gravedad de los hermanos que desarrollaron SUH típico en primer término fue 1,75 (DE  $\pm$  0,95) y de los que lo desarrollaron en segundo término fue 4 (DE  $\pm$  1,4) ( $p < 0,03$ ).

## DISCUSIÓN

El 10% de los hermanos de los pacientes desarrollaron SUH típico y la evolución clínica del segundo hermano fue más desfavorable.

Los contactos familiares de niños con SUH son comúnmente colonizados con STEC y la seroconversión ocurre, con frecuencia, en los familiares de los niños con la enfermedad.<sup>5,6</sup>

A pesar de que los síntomas del tracto gastrointestinal en los contactos fueron poco frecuentes en nuestro estudio, se ha reportado que alrededor del 40% de los contactos domésticos de niños con SUH presentan toxina libre en materia fecal.<sup>6,7</sup>

Los brotes pueden ser originados por la exposición simultánea de varios individuos a una fuente de origen alimentario común, aunque la transmisión secundaria de persona a persona puede producirse en pequeñas comunidades o familias.<sup>6,7</sup>

En nuestro estudio, los pacientes que se enfermaron en segundo término tuvieron una evolución más grave. Esta evolución podría estar

asociada con factores de virulencia, con la vía de transmisión o con un mayor inóculo.

Los niños que presentan SUH típico con compromiso del sistema nervioso central, intestinal o miocárdico presentan mayor morbilidad y mortalidad durante la fase aguda de la enfermedad.<sup>8-10</sup>

El 20% y el 30% de los pacientes evolucionan con secuelas renales a largo plazo, tales como proteinuria, hipertensión arterial y disminución de la tasa de filtración glomerular.<sup>2,10-12</sup>

Varios estudios han intentado determinar predictores de mal pronóstico en cuanto a mortalidad y progresión de la enfermedad renal en pacientes con SUH típico.<sup>8,9</sup>

Los estudios de Oakes et al., en 2006 y 2008, demostraron que la leucocitosis y anemia leve al ingreso al hospital se asociaron con mortalidad y la duración de la oliguria y/o anuria fueron predictores de morbilidad renal a largo plazo.<sup>8,9</sup>

En las regiones endémicas, muchos de los casos familiares de SUH se deben a toxina Shiga. Los segundos casos se manifestaron dentro de 4 semanas en el 3,4% de las familias estudiadas en la región estadounidense de Utah.<sup>13</sup>

Estudios previos informaron que cepas de STEC serotipo O157 causaron casos esporádicos de SUH típico en la Argentina y que distintos miembros de una misma familia se infectaron sintomática o asintomáticamente con STEC. Se encontraron signos de infección en el 31,6% de los miembros de las familias estudiadas y los padres tuvieron mayor tasa de infección que los hermanos.<sup>6</sup>

Dado el período de incubación de este patógeno (mediana de ocho días), es muy difícil establecer la distinción entre casos coprimarios y transmisión secundaria entre los miembros de la familia con antecedentes de exposición común.

Un estudio de cohorte retrospectivo que evaluó un brote de infección por STEC O157 en el sur de Gales y Reino Unido en el otoño de 2005 refirió que la presencia de un hermano y la edad de menos de 5 años del caso primario fueron predictores independientes para los grupos familiares en los que se produjeron casos secundarios. También demostró que la hospitalización de los casos STEC reduce el riesgo de transmisiones del hogar.<sup>14</sup>

Se han informado casos familiares de SUH que se asocian con mutaciones genéticas o deficiencias adquiridas en la regulación del complemento. Este tipo de SUH se denomina SUH atípico, que suele ser recurrente y, en general, no se

relaciona con la exposición a toxina Shiga, aunque algunas familias en las cuales se han encontrado mutaciones del sistema del complemento presentaron, como desencadenante del SUH, infección por STEC concomitante.<sup>15</sup>

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones, tales como el diseño retrospectivo y el pequeño número de hermanos estudiados. Sin embargo, los resultados muestran la prevalencia de SUH típico entre hermanos en el período y la población estudiada. La evolución del segundo caso podría ser más grave.

Consideramos que, ante el diagnóstico de SUH típico, es necesario realizar una estrecha vigilancia epidemiológica en los hermanos de los niños afectados por este síndrome. ■

## REFERENCIAS

- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu J, Rutty A, et al. The Hemolytic-Uremic Syndrome. *J Pediatr* 1964;64: 478-91.
- Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, et al. Childhood hemolytic uremic syndrome in argentina: long term follow up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997;11(2):156-60.
- Agencia Gubernamental de Control. ¿Qué es el síndrome urémico hemolítico o suh? [Acceso: 4 de agosto de 2016]. Disponible en: [http://www.agcontrol.gob.ar/pdf/AGC\\_InformeSUH.pdf](http://www.agcontrol.gob.ar/pdf/AGC_InformeSUH.pdf).
- Rivas M, Sosa-Estani S, Rangel J, Caletti MG, et al. Risk Factors for Sporadic Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Infections in Children, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008;14(5):763-71.
- Boudailliez B, Berquin P, Mariani-Kurkdjian P, Ilef D, et al. Possible person-to-person transmission of *Escherichia coli* O111-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11(1):36-9.
- Lopez EL, Diaz M, Devoto S, Grinstein S, et al. Evidence of infection with organisms producing Shiga-like toxins in household contacts of children with the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(1):20-4.
- Rivas M, Voyer L, Tous M, De Mena M, et al. Verocytotoxin producing *Escherichia coli* infection in family members of children with hemolytic uremic syndrome. *Medicina (B Aires)* 1996;56(2):119-25.
- Oakes RS, Siegler RL, McReynolds MA, Pyscher T, et al. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2006;117(5):1656-62.
- Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23(8):1303-8.
- Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R, Amoreo OR, et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(2):229-33.
- Gianviti A, Tozzi AE, De Petris L, Caprioli A, et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18(12):1229-35.
- Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, et al. Long term renal outcome of childhood hemolytic uremic syndrome. *BMJ* 1991;303(6801):489-92.
- Siegler RL, Sherbotie JR, Denkers ND, Pavia AT. Clustering of post-diarrheal (shiga toxin mediated) hemolytic uremic syndrome in families. *Clin Nephrol* 2003;60(2):74-9.
- Werber D, Mason BW, Evans MR, Salmon RL. Preventing household transmission of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection: promptly separating siblings might be the key. *Clin Infect Dis* 2008;46(8):1189-96.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5): 421-47.