L.M. Barriuso Lapresa, I. Nadal Lizabe*,
J.M. del Moral Aldaz*

An Esp Pediatr 1996;44:167-169.

Introducción

El síndrome hemolítico urémico (SHU), que fue descrito por Gasser y colaboradores en 1955⁽¹⁾, se caracteriza por la tríada constituida por anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal aguda y trombocitopenia. Constituye una de las principales causas de insuficiencia renal aguda en la infancia. Su etiopatogenia es desconocida y puede tener una manifestación familiar.

A continuación presentamos un caso de síndrome hemolítico urémico familiar y recurrente en el que todos los hijos han padecido la enfermedad. Esta fue mortal en el primogénito, recurrente y con importantes secuelas en nuestra paciente (hipertensión arterial e insuficiencia renal moderada) y presentó un curso muy benigno en la hermana más pequeña que en la actualidad está asintomática.

Caso clínico

Lactante, mujer de 11 meses de edad, que ingresa por presentar anemia hemolítica, trombopenia y uremia. Además, poco después de su ingreso comienza a presentar hematuria macroscópica.

Antecedentes personales: días antes había presentado un proceso febril acompañado de anorexia y vómitos que se había tratado con ampicilina. Antecedentes familiares: una tía paterna falleció a los 13 años por «uremia», desconociéndose cualquier otro dato, y el hermano de la niña había muerto a los 9 meses de edad por insuficiencia renal aguda secundaria a síndrome hemolítico urémico.

A la vista de todos estos datos se diagnosticó de SHU, requiriendo pocas horas tras su ingreso diálisis peritoneal durante 13 días. La recuperación funcional renal después del período de oligoanuria fue buena, persistiendo a las 4 semanas del ingreso proteinuria importante en rango no nefrótico, microhematuria e hipertensión arterial (con reninemias repetidamente normales) que se controló bien con propranolol (2-3 mg/kg/día) y dieta pobre en sodio. A las 8 semanas de su ingreso se practica biopsia renal por lumbotomía en la que únicamente se apre-

Síndrome hemolítico urémico familiar y recurrente: A propósito de un caso

cia un ligero aumento del grosor de la pared arteriolar y una leve esclerosis mesangial.

A los 18 meses del debut persisten las secuelas descritas, presentando la tensión arterial una elevación lentamente progresiva que no responde al aumento simultáneo de la dosis de propranolol, llegándose a alcanzar los 5 mg/kg/día. A los 20 meses del inicio del cuadro reingresa porque en un control ambulatorio se constata una llamativa elevación de la tensión arterial con cifras de 170-180/120-140 mmHg junto a un nuevo episodio de hematuria macroscópica, estando en esta ocasión la diuresis conservada. Los padres refieren que la niña había tramitado la semana anterior un proceso faringoamigdalario. En ese momento los exámenes complementarios revelan la existencia de anemia hemolítica y uremia (116 mg/dl) manteniéndose la cifra de plaquetas en valores normales. Nos encontramos ante el segundo brote del SHU. Por primera vez objetivamos en esta paciente hipocomplementemia. A las 48 horas del ingreso y debido a la oligoanuria intensa que presenta es preciso instaurar diálisis peritoneal durante 9 días. También requiere una transfusión de concentrado de hematíes. La tensión arterial se controla con la diálisis y posteriormente con captopril. Destacamos que por primera vez a lo largo de la evolución detectamos valores de reninemia muy elevados (26 ng/ml/h). El décimo día de la recuperación de la diuresis, y aun cuando la función renal no se había normalizado totalmente (CICr = 48 ml/min/1,73 m²), se produce una nueva crisis hemolítica con oligoanuria que precisa nueva instauración de diálisis peritoneal que por problemas técnicos y familiares debe realizarse en otro centro hospitalario durante 21 días más. Se trata del tercer brote. Se practica otra biopsia renal que muestra aumento del eje mesangial en los glomerulos, algunas semilunas aisladas, trombos de fibrina dentro de las luces capilares glomerulares, ligera infiltración inflamatoria y fibrosis del intersticio. Los túbulos están respetados. Se aprecian lesiones vasculares con engrosamiento de la íntima y proliferación intimal en las arteriolas de pequeño calibre de tipo concéntrico, con disminución muy marcada en ocasiones, de la luz capilar. Con técnicas de inmunofluorescencia directa, el fibrinógeno es positivo en algunos capilares glomerulares ocluyendo la luz. Estos hallazgos anatomopatológicos son compatibles con el diagnóstico de SHU siendo la microangiopatía trombótica el más específico de ellos.

Tras este ingreso nuestra paciente ha presentado tres nuevas crisis de anemia hemolítica que han cursado sin oligoanuria, con

Servicio de Pediatría. *Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil «Virgen del Camino». Pamplona.

Correspondencia: L.M. Barriuso Lapresa.

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil «Virgen del Camino». C/ Irunlarrea, 4, 31008 Pamplona.

Recibido: Enero 1994

Aceptado: Mayo 1995

cifras conservadas de plaquetas, hipocomplementemia persistente e hiperreninemia. La primera de ellas acontece tras un cuadro gripal de 6 días de evolución que se acompaña de tos intensa y que ha cursado las primeras 72 horas con fiebre y vómitos. La paciente muestra una intensa palidez, astenia y anorexia. La diuresis está conservada. La analítica a su ingreso muestra: Hb: 6,4 g/dl, Hto: 20,4%, plaquetas: 170.000/mm³, urea: 242 mg/dl, creatinina: 1,6 mg/dl, potasio: 5,5 mmol/l. Persiste la hematuria y la proteinuria (+).

En esta crisis, como en las posteriores, no ha precisado diálisis peritoneal siendo la única terapia requerida la transfusión de concentrado de hematíes.

Desde entonces la paciente, que en la actualidad tiene 11 años, mantiene una insuficiencia renal moderada (CICr aproximadamente 40 ml/min/1,73 m²) y sigue requiriendo altas dosis de hipotensores (antagonistas del calcio, betabloqueantes, diuréticos e inhibidores de la ECA) para controlar su hipertensión arterial. Además presenta una anemia inicialmente regenerativa, posiblemente secundaria a pequeñas crisis hemolíticas coincidentes con procesos infecciosos banales, que ha ido progresivamente haciéndose arregenerativa (Hb = 6-7 g/dl, Hto = 20-21%, reticulocitos = 3 por mil). En el último año se ha iniciado tratamiento con eritropoyetina, respondiendo muy favorablemente (Hb = 10-11 g/dl; Hto = 35-37%) y sin ninguna repercusión sobre sus cifras tensionales.

En 1986 nace una hermana de la paciente, asintomática hasta que a los seis años de edad, mientras se encontraba de vacaciones, sufre un episodio de SHU con leve afectación de la función renal, plaquetopenia y anemia, que no precisó diálisis peritoneal aunque sí transfusión de concentrado de hematíes. La niña evolucionó muy favorablemente encontrándose en la actualidad totalmente asintomática.

Discusión

El SHU generalmente se presenta de modo esporádico y ocasionalmente es epidémico o endémico. Muy excepcionalmente aparece de forma familiar y más infrecuentemente aún de forma familiar y recurrente.

Está estrechamente relacionado con la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) llegando algunos autores a considerar la posibilidad de que ambas entidades sean dos manifestaciones de la misma patología. También existen formas familiares de la PTT y muy excepcionalmente se han descrito familias en donde aparecen ambas patologías⁽²⁾.

Como ya hemos comentado, su etiopatogenia es totalmente desconocida y la mayoría de los autores coinciden en admitir que es multifactorial. Actualmente no se conoce el agente o agentes que desencadenan el fenómeno de coagulación intravascular local, a nivel renal, que se produce en este síndrome. La anatomía patológica es diagnóstica siendo el hallazgo más específico la microangiopatía trombótica. Feldhoff y cols. describen hallazgos anatomopatológicos semejantes a los descritos en nuestra paciente en el caso de SHU familiar, que describen en tres hermanas⁽³⁾.

Entre los agentes involucrados en la patogenia del mismo se encuentran los de tipo infeccioso, tanto víricos como bacterianos^(4,5), habiendo adquirido últimamente gran importancia los gérmenes productores de neuroaminidasa, especialmente los neumococos, por el posible papel aglutinante de la misma⁽⁶⁾ y ciertas cepas de *E. coli*⁽⁷⁻¹⁰⁾. Otro elemento implicado frecuentemente son las toxinas, porque en ocasiones este síndrome se ha desencadenado en el curso de septicemias y por la indudable capacidad que tienen para desencadenar los fenómenos de coagulación intravascular diseminada. Otros factores igualmente asociados a esta entidad son los de tipo genético o familiar, que adquieren una relevancia especial cuando nos referimos a la forma familiar del SHU.

Para no extendernos demasiado, remitimos a los lectores a las excelentes revisiones que se han publicado durante el año 1993 sobre este tema⁽¹¹⁻¹³⁾.

Es evidente que la etiopatogenia del SHU es un campo en constantes avances en el que quedan todavía muchos aspectos por aclarar. En el caso concreto de la forma familiar, los conocimientos son aún más escasos debido a la baja frecuencia con que aparece^(3,5,14-18).

En el SHU familiar, Kaplan y cols. en 1975 definieron dos grupos⁽¹⁹⁾ y posteriormente en 1981 definieron tres. El grupo 1 está constituido por familias donde éste aparece simultáneamente en varios miembros de diferentes edades. Suelen pertenecer a áreas endémicas y la tasa de mortalidad es baja. El grupo 2 está constituido por familias en donde el inicio de la enfermedad se produce a la misma edad pero con un *decalaje* de hasta varios años. Generalmente pertenecen a áreas no endémicas y la tasa de mortalidad es alta. Se sugiere una herencia recesiva. El grupo 3 se caracteriza porque la enfermedad se presenta con intervalos mayores a un año. Los miembros afectados tienen distintas edades y ocasionalmente pertenecen a distintas generaciones. Algunas de las mujeres afectas han consumido anti-conceptivos orales o han estado recientemente embarazadas. La tasa de mortalidad es alta. Se piensa en una herencia dominante.

El caso que presentamos, así como los que han publicado algunos autores^(14,15) podría encuadrarse en este tercer grupo en donde la predisposición genética parece jugar un papel clave. Se postula que algún agente ambiental (quizás infeccioso) al actuar sobre individuos genéticamente predispuestos puede desencadenar el fenómeno de coagulación intravascular a nivel renal propio de esta entidad. Sin embargo, todavía quedan muchas incógnitas por resolver. Esperamos que en un futuro próximo el mayor conocimiento de la etiopatogenia del SHU permita reducir la morbimortalidad del mismo.

Bibliografía

- 1 Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebermann RE, Oechslin R. Hämolytischurämische Syndrome. Bilaterale Nierenrinden nekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wschr* 1955;85:905-909.
- 2 Elias M, Horowitz J, Tal I, Kohn D, Flatau E. Thrombotic throm-

- bocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in three siblings. *Arch Dis Child* 1988;**63**:644-646.
- 3 Feldhoff C, Pistor K, Bachmann H, Horacek U, Olbing H. Hemolytic uremic syndrome in 3 siblings. *Clin Nephrol* 1984;**22**:44-46.
 - 4 Fong J, De Chadarevian JP, Kaplan BS. Síndrome hemolítico urémico. Nociones actuales y tratamiento. *Pediatr Clin North Am* 1982;**29**:35-56.
 - 5 Chamovitz BN, Hartstein AI, Alexander SR, Terry AB, Shorth P, Katon R. Campylobacter jejuni-associated Hemolytic-Uremic Syndrome in a mother and daughter. *Pediatrics* 1983;**71**:253-256.
 - 6 Gonzalo A, Mampaso F, Gallego N, Bellas C, Seguí J, Ortuño J. Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and deposits of IgM and C3 in the involved renal tissue. *Clin Nephrol* 1981;**16**:193-199.
 - 7 Karmali MA, Petric M, Corazón L, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by Verotoxin-producing E. coli. *J Infect Dis* 1985;**151**:775-782.
 - 8 Mildford DU, Taylor CM, Guttridge B, Hall S, Rowe B, Kleanthous H. Haemolytic uraemic syndromes in Britain 1985-8: association with Verocytotoxin producing Escherichia coli. Part 1: clinical and epidemiological aspects. *Arch Dis Child* 1990;**65**:716-721.
 - 9 Kleanthous H, Smith HR, Scotland SM, Gross RJ, Rowe B, Taylor CM, Mildford DV. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles, 1985-8: association with Verocytotoxin producing Escherichia coli. Part 2: microbiological aspects. *Arch Dis Child* 1990;**65**:722-727.
 - 10 Chart H, Smith HR, Scotland SM, Rowe B, Mildford DV, Taylor CM. Serological identification of Escherichia coli 0157:H7 infection in haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 1991;**337**:138-140.
 - 11 Robson WLM, Leung AKC, Kaplan BS. Hemolytic-uremic syndrome. *Curr Probl Pediatr* 1993;**23**:16-33.
 - 12 Loirat C, Baudouin V, Sonsino E, Mariani-Kurdjian P, Elion J. Haemolytic-Uremic syndrome in the child. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1993;**22**:141-168.
 - 13 Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Rev* 1993;**14**:218-224.
 - 14 Edelsten AD, Tuck S. Familial haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 1978;**53**:255-256.
 - 15 Hogewind BL, De la Riviere GB, Van Es La, Veltkamp JJ. Familial occurrence of the Haemolytic Uraemic Syndrome. *Acta Med Scand* 1980;**207**:73-77.
 - 16 Pirson Y, Lefebvre C, Arnout C, Van Ypersele de Strihov C. Hemolytic uremic syndrome in three adult siblings: a familial study and evolution. *Clin Nephrol* 1987;**28**:250-255.
 - 17 Mattoo TK, Mahmood MA, AL-Harbi MS, Mikail I. Familial, recurrent hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1989;**114**:814-816.
 - 18 Modesto A, Durand D, Orfila C, Suc JM. Syndrome Hémolytique Urémique chez deux germains HLA identiques. *Néphrologie* 1984;**5**:47-48.
 - 19 Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med* 1975;**292**:1090-1093.