

Microangiopatía trombótica. Síndrome hemolítico urémico

Amelia Martínez de Azagra Garde⁽¹⁾, M.^a Isabel Iglesias Bouzas⁽¹⁾, Sylvia Belda Hofheinz⁽²⁾

⁽¹⁾UCIP. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

⁽²⁾UCIP. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Martínez de Azagra Garde A, Iglesias Bouzas MI, Belda Hofheinz S. Microangiopatía trombótica. Síndrome hemolítico urémico. *Protoc diagn ter pediátr.* 2021;1:671-91.



RESUMEN

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo diverso de enfermedades caracterizadas por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombopenia y afectación de órganos diana, siendo el riñón el órgano más frecuentemente afectado. Incluyen el síndrome hemolítico urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

En los niños, el 90% de los casos corresponde al SHU secundario a la infección por bacterias productoras de shigatoxina (STEC-SHU o SHU típico) y cursa típicamente con diarrea. Con menor frecuencia, está causado por una infección neumocócica o por alteraciones de la regulación del complemento (SHU atípico o SHUa). La PTT es excepcional en los niños.

Los signos y síntomas de los diferentes tipos de MAT no son específicos y no permiten realizar el diagnóstico diferencial. El diagnóstico exige una historia clínica exhaustiva. La identificación de shigatoxinas o de gérmenes productores de toxinas permite el diagnóstico de STEC-SHU y la actividad de ADAMTS-13 menor de 10% identificará la PTT. Si se descartan STEC-SHU, PTT y otras causas secundarias, deberá orientarse el diagnóstico a SHUa.

El tratamiento fundamental del SHU típico es de soporte, con un alto porcentaje de pacientes que requieren técnicas de depuración extrarrenal. El SHUa tiene un tratamiento específico con eculizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea el efecto final de la desregulación del complemento y evita la progresión a la insuficiencia renal terminal.

El pronóstico del SHU depende de la etiología, aunque es mejor en el SHU típico. Sin embargo, tras la introducción del eculizumab como tratamiento del SHUa, ha mejorado su pronóstico.

Palabras clave: síndrome hemolítico urémico; *Escherichia coli*; shigatoxinas; vía alternativa del complemento; eculizumab.

Thrombotic microangiopathy. Hemolytic uremic syndrome

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathies (TMA) are a heterogeneous group of diseases characterized by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombopenia and target organ involvement, with the kidney being the most frequently affected organ. They include hemolytic uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

In children, 90% of cases correspond to HUS secondary to infection by shigatoxin-producing bacteria (STEC-HUS or typical HUS). It characteristically presents with previous diarrhea. Less frequently, it is caused by pneumococcal infection or by alterations in complement regulation (atypical HUS or aHUS). TTP is uncommon in children.

The signs and symptoms of the different types of TMA are not specific and do not allow differential diagnosis. Diagnosis requires a thorough clinical history. Identification of shigatoxins or toxin-producing bacteria allows the diagnosis of STEC-HUS. ADAMTS-13 activity less than 10% will identify TTP. If STEC-HUS, TTP and other secondary causes are ruled out, the diagnosis should be oriented to aHUS.

The main treatment of typical HUS is supportive, with a high percentage of patients requiring extrarenal clearance techniques. aHUS has a specific treatment with Eculizumab, a monoclonal antibody that blocks the final effect of complement dysregulation and prevents progression to end-stage renal failure.

The prognosis of HUS depends on the etiology being better in typical HUS, although the prognosis of a-HUS has improved after the introduction of Eculizumab in the treatment.

Key words: hemolytic uremic syndrome; *Escherichia coli*; shigatoxins; alternative complement pathway; eculizumab.

1. DEFINICIÓN DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA-SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de enfermedades que comparten manifestaciones clínicas y un mismo sustrato anatomopatológico, diferenciándose en su etiología y fisiopatología.

Desde el punto de vista histológico, se caracterizan por la presencia de daño del endotelio vascular y afectan a arteriolas y capilares con engrosamiento e inflamación del subendotelio, desprendimiento de las células endoteliales y obstrucción por trombos plaquetarios de los pequeños vasos afectados^{1,2}.

Las manifestaciones clínicas y analíticas características y definitorias de MAT son:

- Anemia hemolítica microangiopática con presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica, elevación de la LDH y descenso de la haptoglobina.
- Trombopenia (plaquetas <150 000/ μ l o descenso superior al 25%).
- Afectación de la función de órganos diana, fundamentalmente del riñón, el sistema digestivo y sistema nervioso central (SNC).

Excepcionalmente, se describen casos sin trombocitopenia, presencia de esquistocitos o de descenso de haptoglobina³.

En el concepto de MAT se incluyen el síndrome hemolítico urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)^{1,2}.

2. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

La etiología de las MAT es muy diversa y sirve como criterio para su clasificación^{2,4}. En el pasado, las MAT se clasificaban según sus características clínicas y se consideraba SHU típico al asociado a diarrea infecciosa y con predominio de insuficiencia renal, y SHU atípico a aquel que no se debía a infección entérica, cursaba con afectación renal más grave y podía cursar en brotes, llevando frecuentemente a insuficiencia renal terminal; se consideraba PTT a aquellas en las que predominaban alteraciones neurológicas. Actualmente, las guías KDIGO proponen clasificarlas en tres grupos basándose en la fisiopatogenia de los diferentes tipos de MAT⁵ (**Tabla 1**):

- La PTT o púrpura trombótica trombocitopénica se debe al déficit grave de la actividad

de la enzima plasmática ADAMTS-13 (A Disintegrin-like Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif, no. 13) encargada de fragmentar los multímeros del factor de Von Willebrand. Su deficiencia puede ser genética o adquirida (autoinmune, fármacos) y el resultado es un estado protrombótico que da lugar a MAT.

- SHU debido a infección por bacterias entéricas productoras de toxinas shiga o verotoxinas, fundamentalmente *Escherichia coli* (STEC). Se denomina STEC-SHU. Es el más frecuente en Pediatría.
- SHU atípico (SHUa), que englobaría al SHU primario debido a las alteraciones genéticas en la regulación de la vía alternativa del complemento o a las mutaciones en el gen *DGKE* y las formas secundarias (asociado a infección por neumococo o diferentes virus, enfermedades autoinmunes, fármacos, trasplante, tumores, embarazo o déficit de cobalamina C).

3. STEC-SHU (SHU TÍPICO)

El SHU típico es el causante del 90% de los casos de SHU. Es más frecuente en niños menores de cinco años. Se debe a la infección entérica producida por bacterias productoras de toxinas shiga, fundamentalmente a *E. Coli* (STEC) del serotipo O157-H7⁶⁻⁸, aunque también pueden estar implicados otros serotipos de *E. Coli* (O104:H4, O11:H2, O26:H11...) u otras bacterias (*Shyella*, *Citrobacter*)⁹⁻¹¹.

La infección se produce a partir de alimentos contaminados (carne, lácteos, frutas o vegetales). La probabilidad de desarrollo de SHU tras

Tabla 1. Clasificación etiológica de las MAT

1. Síndrome hemolítico urémico
1.1 Síndrome hemolítico asociado a infección por STEC-SHU
1.2 Síndrome hemolítico urémico atípico
<ul style="list-style-type: none"> • Primarios: <ul style="list-style-type: none"> – Alteraciones en la regulación del complemento – Mutaciones en los genes de FH, MCP, FI, FB, THBD – Polimorfismos de riesgo en FH y MCP – Anticuerpos antifactor-H – Mutaciones en el gen <i>DGKE</i> • Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> – Alteración en el metabolismo de la cobalamina – Inducida por fármacos/tratamientos: inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus), quimioterapia (mitomicina c, gemcitabina, cisplatino), inhibidores de VEGF y tirosinquinasa (sunitinib, imatinib y dasatinib), everolimus, quinina, interferón, ticlopidina y clopidogrel, valaciclovir, anticonceptivos orales, radiación. – Infecciones: neumococo, H1N1, CMV, HIV, BK, <i>Influenza</i> – Conectivopatías: LES, vasculitis, esclerodermia, síndrome antifosfolípido – Glomerulopatías: glomerulonefritis, glomerulopatías C3, glomerulopatías asociadas a gammapatías monoclonales de significado incierto, nefropatía IgA – Hipertensión arterial maligna – En relación con el embarazo, síndrome HELLP – Neoplasias – Trasplante de médula ósea – Trasplante de órgano sólido
2. PTT: deficiencia de la actividad de ADAMTS-13
<ul style="list-style-type: none"> • Hereditaria • Adquirida

ADAMTS-13: *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*; **CMV:** citomegalovirus; **FB:** factor B del complemento; **FH:** factor H del complemento; **FI:** factor I del complemento; **HELLP:** *hemolysis, elevated liverenzymes, low platelet count*; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **MAT:** microangiopatía trombótica; **MCP:** proteína cofactor de membrana; **mTOR:** *mammalian target of Rapamycin*; **PTT:** púrpura trombótica trombocitopénica; **SHU:** síndrome hemolítico urémico; **SHUa:** síndrome hemolítico urémico atípico; **STEC:** *Escherichia coli* productor de toxina Shiga; **THBD:** trombomodulina; **VEGF:** factor de crecimiento vascular endotelial; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

la infección por *E. Coli* O157-H7 es del 10-15%¹¹, aunque otros serotipos como el O104:H4, responsable del brote alemán de 2011, presentan un riesgo más elevado, de hasta el 25%¹².

3.1. Fisiopatología

La capacidad de desarrollar SHU por parte de STEC se debe a la presencia de genes que permiten su adhesión a la superficie del enterocito por medio de la proteína intimina y la producción de toxinas shiga (Stx1 y Stx2), responsables del daño endotelial. La adherencia a la membrana del enterocito provoca el daño de las vellosidades intestinales y la absorción rápida de las toxinas secretadas, que pasan al torrente circulatorio. Las toxinas se unen a las células endoteliales a través del receptor Gb3 (globotriaosilceramida), presente también en las células tubulares renales. La entrada de las toxinas en las células diana bloquea la síntesis proteica y produce la muerte celular. El daño endotelial favorece la agregación y activación plaquetaria, dando lugar a la formación de trombos que ocluyen la luz vascular, provocando anemia hemolítica microangiopática y trombopenia. Las Stx son, además, proinflamatorias y protrombóticas, induciendo la secreción endotelial de complemento y objetivándose un incremento transitorio en los niveles séricos del complejo de ataque a la membrana (sC5b-9) y disminución de los niveles de C3. Esto parece deberse a la unión de la shigatoxina al factor H del complemento, alterando su actividad reguladora en la vía alternativa^{8,11,13,14}.

El endotelio de los vasos renales es el más afectado, pero también se afectan células mesangiales y células epiteliales (podocitos y células tubulares). Otros órganos (hígado, páncreas, corazón...) también pueden verse afectados.

La administración de ciertos antibióticos (quinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol) en la fase de diarrea está relacionada con la mayor posibilidad de desarrollo de SHU, probablemente por la liberación de toxinas. Sin embargo, otros antibióticos como azitromicina, meropenem o tigeclina no parecen tener este efecto¹⁵⁻¹⁸.

La falta de una corrección adecuada de la deshidratación en la fase de diarrea se relaciona con una mayor gravedad del SHU^{13,19}.

3.2. Clínica

El cuadro clínico se caracteriza por diarrea sanguinolenta y dolor abdominal. Tras cesar la diarrea y con intervalo variable de tiempo (2-14 días), aparecen las manifestaciones propias del SHU. El paciente puede consultar por palidez, vómitos, oliguria o astenia. Puede presentar edemas e hipertensión arterial. Hasta un 25% de los pacientes pueden presentar alteraciones neurológicas, en su mayoría leves, aunque en ocasiones pueden ser más graves, con afectación del nivel de conciencia o convulsiones. Se deben a microangiopatía en los vasos cerebrales, pero pueden agravarse por la hipertensión o la hiponatremia. Otras manifestaciones extrarrenales incluyen alteraciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio), pancreatitis, rhabdmiolisis o afectación hepática^{8,11,20,21}.

En la analítica se encontrarán las alteraciones características^{7,8,10}:

- Anemia hemolítica microangiopática, con cifras de hemoglobina frecuentemente inferiores a 9 g/dl, esquistocitos en sangre periférica, LDH elevada, descenso de haptoglobina y Coombs directo negativo.

- Trombopenia con cifras inferiores a 150 000/mm³, frecuentemente por debajo de 100 000/mm³.
- Datos de insuficiencia renal con elevación de urea y creatinina, y alteraciones hidroelectrolíticas frecuentes como hiponatremia, hiperpotasemia o acidosis metabólica.
- Puede haber afectación hepática o pancreática con elevación de transaminasas, amilasa y lipasa.
- Leucocitosis con desviación izquierda que se relaciona con peor pronóstico.
- La coagulación habitualmente es normal.

3.3. Diagnóstico

En el contexto clínico y analítico de SHU, la detección en heces de toxinas o de los genes responsables de la producción de Stx1 y Stx2 confirma el diagnóstico de STEC-SHU²².

En los pacientes que consultan en la fase de diarrea sanguinolenta debería realizarse precozmente:

- Coprocultivo o frotis rectal utilizando medios específicos de cultivo como el MacConkey-sorbitol, que permitirá detectar las cepas O157:H7 responsables de la mayoría de los casos.
- Detección de toxinas Stx1 y Stx2 mediante técnicas inmunológicas en muestras de heces o colonias en coprocultivo que permitirán detectar casos producidos por cepas no O157:H7²³.
- PCR de genes Stx y gen *eae* (que codifica para intimina). Como en el caso anterior,

detectarán tanto las cepas O157:H7 como las no O157²⁴.

Si estas pruebas son positivas, deben enviarse las muestras a laboratorios especializados para la tipificación específica de la cepa, ya que existe una proporción elevada de cepas no O157:H7 causantes del cuadro¹³.

Otras pruebas que pueden realizarse son detección de anticuerpos (IgA o IgM) anti-LPS contra serotipos prevalentes mediante ELISA. Se realizarán dos determinaciones separadas en 15 días. Los test serológicos se realizan cuando la detección de STEC o toxinas en heces son negativas, generalmente por recogida tardía de las muestras. Permiten detectar serotipos específicos²⁵.

3.4. Tratamiento

El tratamiento del STEC-SHU es básicamente de soporte⁷. Exige un control estricto del balance hídrico y de las alteraciones electrolíticas. Un porcentaje importante de los pacientes requieren depuración extrarrenal por sobrecarga inicial de líquidos y por la duración de la oligoanuria.

La técnica de depuración extrarrenal puede ser diálisis peritoneal o hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), según la experiencia del centro. La HDFVVC se debe utilizar preferentemente si existe inestabilidad respiratoria o hemodinámica, necesidad rápida de balance negativo o complicaciones intraabdominales (colitis grave)²⁶.

Se indicará transfusión de hematíes si la hemoglobina es <6 g/dl y/o hay repercusión hemodinámica. Debe administrarse de forma

lenta vigilando signos de sobrecarga hídrica. La transfusión de plaquetas solo debe realizarse en trombopenia significativa, si existe sangrado activo o ante técnicas invasivas.

Para el tratamiento de la hipertensión se indican los calcioantagonistas como el amlodipino. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como el captopril, deben evitarse en las primeras fases porque provocan una disminución del flujo sanguíneo renal.

Los antibióticos no están indicados generalmente. Se utilizarán solo si hay signos de infección asociada grave, utilizándose aquellos que se ha comprobado que no liberan toxinas, como meropenem, tigeciclina o azitromicina²⁷.

El uso de plasmaféresis ha sido debatido, y no se recomienda de rutina, ya que no ha existido evidencia de su eficacia, incluso en pacientes con clínica neurológica grave²⁸.

El tratamiento con eculizumab, anticuerpo monoclonal indicado en el tratamiento del SHUa, no está indicado en el tratamiento inicial de estos pacientes. Debe valorarse en pacientes con evolución grave o prolongada, dada la posibilidad de implicación del sistema del complemento o de que la infección por STEC sea el detonante de un SHUa primario²⁹. En caso de alta sospecha de que el SHU sea debido a STEC, pero sin que haya confirmación microbiológica, se valorará la indicación de eculizumab individualmente en función de la gravedad y la duración del cuadro³⁰.

Los tratamientos dirigidos a disminuir la absorción de toxinas con quelantes intestinales

o el bloqueo de las toxinas circulantes con anticuerpos monoclonales antishigatoxina, han tenido efecto en modelos animales, pero no en la práctica clínica, dado que para ser eficaces deberían darse muy precozmente, antes del desarrollo de la MAT.

3.5. Pronóstico

La mayoría de los pacientes con STEC-SHU recuperan la función renal totalmente, aunque hasta un 5% pueden tener secuelas graves (insuficiencia renal terminal, daño cerebral...). La mortalidad es de alrededor del 3%, en la mayoría de los casos por complicaciones extrarrenales como daño miocárdico.

Es importante el seguimiento a largo plazo, puesto que un 25-30% pueden presentar secuelas tardías como hipertensión arterial persistente, proteinuria o insuficiencia renal³¹. La oligoanuria prolongada³² y la leucocitosis³³ se relacionan con su aparición.

4. SHU SECUNDARIO A INFECCIÓN POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

El SHU asociado a infección por *S. pneumoniae* representa el 5% del total de los casos de SHU no asociados a STEC⁷. El riesgo de padecer SHU en los pacientes con infección por neumococo es bajo: alrededor del 0,4-0,6%, y afecta fundamentalmente a niños menores de 2 años. Los serotipos más frecuentemente encontrados antes del inicio de la vacuna antineumocócica conjugada eran 14, 6B, 9V, 19, 3, 8 y 23F. Tras la vacunación con la vacuna 13-valente, ha bajado la incidencia, y la mayoría de los casos son por el serotipo 19 A, a pesar de estar cubierto por la vacuna^{34,35}.

4.1. Fisiopatología

El *S. pneumoniae* produce una enzima, neuraminidasa, que elimina al ácido siálico de las membranas celulares (endotelio, hematíes y plaquetas) exponiendo el antígeno Thomsen-Friedenreich (antígeno T). La interacción del antígeno T con anticuerpos IgM anti-T presentes de forma natural en el plasma explicaría la polia-glutinación, la hemólisis y el daño del endotelio. La eliminación del ácido siálico también provoca la pérdida de sitios de unión en la membrana celular del factor H que regula la vía alternativa del complemento provocando la activación del complemento que se objetiva en estos pacientes³⁶. Además, algunos serotipos de neumococo (serotipos 2 y 3) pueden fijar directamente el factor H e inhibir su acción reguladora³⁷.

4.2. Clínica

Las manifestaciones clínicas iniciales se deben a la propia enfermedad neumocócica, y es frecuente la presencia de neumonía complicada y empiema, y menos frecuentemente de meningitis. El SHU puede aparecer entre los días 3 y 10 de la evolución de la infección, aunque en ocasiones se objetivan trombopenia, anemia e insuficiencia renal desde el inicio. El curso clínico suele ser más grave que el de los pacientes con SHU típico. Presentan, en general, mayor duración de la anuria, mayores necesidades transfusionales y de depuración extrarrenal en un porcentaje más elevado de casos. Son más frecuentes también las alteraciones extrarrenales: neurológicas, pancreáticas y afectación hepática o intestinal^{7,35}.

4.3. Diagnóstico

La presencia de datos de MAT (trombopenia, anemia hemolítica e insuficiencia renal), en ausencia de coagulación intravascular dise-

minada (CID) en el curso de la enfermedad neumocócica probada, permite realizar el diagnóstico definitivo de SHU asociado a infección por *S. pneumoniae*. El test de Coombs directo es positivo en el 90% de los casos y detecta anticuerpos y complemento cubriendo los eritrocitos, a diferencia de otras formas de SHU, en que es negativo. En los pacientes con meningitis o neumonía aún no confirmada bacteriológicamente, pero con datos de MAT y test de Coombs positivo, el diagnóstico se establece como posible³⁴.

Debe realizarse diagnóstico diferencial con sepsis, en casos de existencia de CID asociada, por la probabilidad de que la trombopenia se deba a la CID.

En los pacientes con SHU asociado a infección por neumococo, especialmente en los casos de mala evolución deben descartarse las alteraciones en las proteínas reguladoras del complemento.

4.4. Tratamiento

La infección debe tratarse precozmente (con cefotaxima en la neumonía y cefotaxima más vancomicina en meningitis, con monitorización de niveles plasmáticos). El tratamiento de soporte es similar al del SHU asociado a *E. coli*, aunque estos pacientes precisan con mayor frecuencia depuración extrarrenal, preferentemente HDFVVC por la posible afectación hemodinámica y respiratoria^{7,34}.

Aunque es debatido, debe evitarse la transfusión de plasma fresco congelado por la posibilidad de presencia de IgM natural que agrave el proceso, y si se precisan hemoderivados deben administrarse lavados para eliminar el plasma. En casos

graves se puede realizar intercambio plasmático, con reposición con seroalbúmina y no con plasma, con el objetivo de disminuir los niveles de anticuerpos anti-antígeno T implicados³⁴. Debido a la evidencia de activación del complemento, también se ha utilizado eculizumab con buena respuesta hematológica, aunque no existen ensayos que confirmen su eficacia³⁸.

4.5. Pronóstico

Los pacientes con SHU asociado a infección por *S. pneumoniae* presentan peor pronóstico que los pacientes con SHU típico. Hasta el 23% evolucionan a enfermedad renal crónica, el 20% mantienen la hipertensión arterial y el 28%, proteinuria. También requerirán trasplante renal un porcentaje más elevado que los pacientes con STEC-SHU³⁵.

5. SHU ATÍPICO PRIMARIO (SHUa)

Aunque las últimas clasificaciones engloban en el SHUa los casos secundarios asociados a otras enfermedades, en general se conoce como SHUa al subtipo de SHU producido por las alteraciones genéticas que provocan alteración en la regulación de la actividad del complemento sobre las membranas celulares. Es responsable del 10% de los casos de SHU y afecta fundamentalmente a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad^{7,39}.

5.1. Fisiopatología^{4,5,39,40}

El sistema del complemento es esencial en la defensa frente a infecciones, eliminación de complejos inmunes y restos apoptóticos. Su activación secuencial se produce por tres vías (clásica, lectina o alternativa) que convergen en

el punto de la activación del factor C3. La vía alternativa se compone de una serie de glicoproteínas que se van activando secuencialmente para provocar finalmente la activación de C5 dando lugar a un complejo final (C5b-9) que se fija a la membrana y provoca su destrucción. La alteración de la regulación de la vía alternativa que lleva a un exceso en la producción de complejo de ataque a la membrana provoca el daño de la membrana endotelial y el desarrollo de microangiopatía trombótica (SHUa) (Figura 1).

asocia frecuentemente a distintos polimorfismos que afectan a genes que codifican proteínas relacionadas con el factor H.

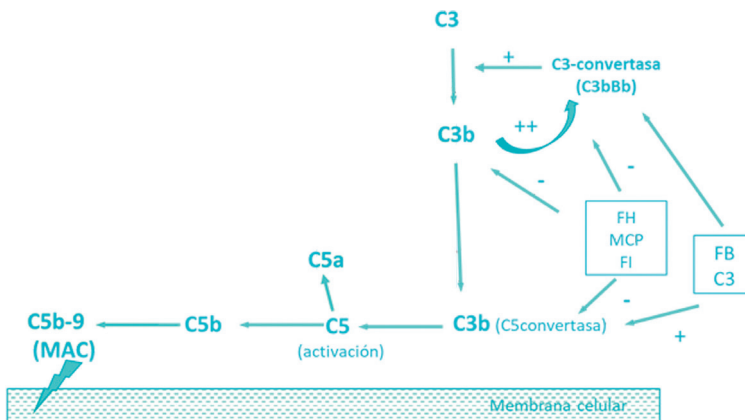
Existe un subtipo de SHUa producido por mutaciones recesivas en el gen *DGKE* que codifica la proteína DGK-ε (diacilglicerol quinasa-ε). La pérdida de función de esta proteína provoca una activación de la proteína quinasa C que se asocia a incremento de factores protrombóticos y activación de las plaquetas^{4,39}.

Existen tres mecanismos principales implicados:

- Pérdida de función de proteínas reguladoras del complemento (factor H, proteína cofactor de la membrana –MCP– o factor I).
- Ganancia de función por mutaciones que afectan a proteínas efectoras como el factor B o C3.
- Existencia de anticuerpos contra el factor H, que es un proceso adquirido, pero que se

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en hasta un 30% de los pacientes no se encuentran mutaciones en los genes conocidos asociados a la enfermedad. Por otra parte, se conoce la existencia de individuos con mutaciones patológicas que no expresan la enfermedad, por lo que se cree que debe haber otros factores genéticos (polimorfismos) o ambientales que pongan en marcha este proceso. Se han observado desencadenantes como infecciones respiratorias (H1N1) o gastrointestinales que preceden al debut en muchos de estos pacientes.

Figura 1. Fisiopatología del SHUa. La vía alternativa del complemento se encuentra regulada por distintos factores que limitan o favorecen su activación. El déficit de factor H, factor I o MCP o el incremento de función del factor B o C3 llevan a una sobreactivación e incremento en la formación de C5b-9 que provoca el daño sobre la membrana celular.



5.2. Clínica

El cuadro clínico (anemia microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal) se manifiesta en la mayoría de los casos de forma brusca, siendo más grave y de evolución más tórpida que el STEC-SHU. Otros pacientes pueden presentarse de forma más insidiosa, con anemia subclínica, trombocitopenia fluctuante e incluso con preservación de la función renal al diagnóstico. La afectación del sistema nervioso central es más frecuente (irritabilidad, somnolencia, confusión, convulsiones, encefalopatía, accidente cerebrovascular, hemiparesia, hemiplejía o coma), así como la afectación cardiaca con miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio y muerte súbita. Las manifestaciones renales son variables con datos de insuficiencia renal aguda, proteinuria en rango nefrótico o HTA. La presencia de síntomas gastrointestinales (colitis, náuseas y vómitos o dolor abdominal) es menos frecuente que en el STEC-SHU, pero puede manifestarse con diarrea hasta en el 30% de los casos, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con el STEC-SHU³⁹.

5.3. Diagnóstico

Dada la posible gravedad del SHUa y la existencia de un tratamiento específico para este proceso, debe realizarse un diagnóstico sindrómico precoz en las primeras 24-48 horas, ya que la probabilidad de recuperar la función renal se relaciona con la rapidez de inicio del tratamiento. En muchas ocasiones la clínica no permite diferenciar entre las distintas entidades que cursan con MAT dado el solapamiento de los síntomas y, debido a que los estudios del complemento no son inmediatos, el diagnóstico inicial será de exclusión. Se sospechará SHUa ante la ne-

gatividad de las pruebas microbiológicas de infección gastrointestinal por bacterias productoras de Stx, y actividad de ADAMTS-13 superior al 10% que descarta el diagnóstico de PTT. Además, debe excluirse la presencia de enfermedad neumocócica y otras causas secundarias de MAT. La edad menor de 6 meses, el comienzo insidioso, la afectación neurológica o hemodinámica grave, la existencia de historia familiar o recurrencias apoyan el diagnóstico de SHUa^{4,39}.

El diagnóstico de confirmación se realizará mediante la determinación de niveles de C3, C4, CFH, CFI, CFB, trombomodulina, expresión de MCP en leucocitos (CD46), anticuerpos antifactor H, actividad sérica (CH50, niveles de sC5b-9) y finalmente el estudio genético. Un patrón característico sería la disminución de C3 con elevación de sC5b-9 y C5a.

El estudio genético deberá realizarse tras el primer episodio de SHUa en el que no se haya encontrado otra causa, en recaídas si no se ha hecho previamente, ante historia familiar o antes de tomar la decisión de trasplante. El estudio genético permite establecer el pronóstico, el riesgo de recaídas en caso de suspensión del tratamiento, el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica, el consejo genético y es muy importante en la toma de decisiones en relación con el trasplante (elección de donante, establecimiento de protocolos de tratamiento para evitar recaídas)⁴. En el 30% de los casos no se encuentra una mutación conocida, pero esto, ante una historia compatible, no invalida el diagnóstico.

En niños, la realización de biopsia renal no se considera necesaria para el diagnóstico. Permitiría identificar la lesión anatomopatológica

característica de la microangiopatía trombótica y diferenciar el proceso de otra causa de insuficiencia renal, pero no distingue entre las diversas formas de SHU.

5.4. Tratamiento

El tratamiento incluye medidas de soporte como las indicadas en el STEC-SHU y, además, el tratamiento específico con eculizumab, que debe iniciarse lo más precozmente posible tras el diagnóstico de sospecha de SHUa (tras haber descartado razonablemente PTT, SHU típico y MAT secundarias). La plasmaféresis no se considera como primera medida de tratamiento dado el riesgo que puede presentar en niños pequeños y la eficacia del eculizumab. Su uso se limita a situaciones graves en las que no se disponga de eculizumab^{4,39}.

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al factor C5 del complemento, impidiendo su activación y bloqueando la formación del complejo C5-C9 de ataque a la membrana lo que impide que se produzca el daño del endotelio característico del SHUa.

Eculizumab logra revertir la afectación renal y hematológica en una proporción elevada de pacientes, por lo que es importante su inicio precoz para la recuperación de la función renal. Sus efectos sobre las alteraciones hematológicas, renales o de otros órganos pueden observarse desde la primera dosis y se mantienen en el tiempo, evitando las recurrencias en alrededor del 90% de los pacientes.

Las dosis iniciales recomendadas son de 300 mg/dosis en niños entre 5-10 kg, 600 mg entre 10-40 kg y 900 mg en pacientes con peso superior a 40 kg. Si el paciente responde a este

tratamiento, se debe mantener de forma crónica, administrándose entre 600-1200 mg cada 1-2 semanas, dependiendo del peso, los efectos secundarios y el mantenimiento de la recuperación clínica y analítica (Tabla 2). Sin embargo, el intervalo óptimo de la dosis puede determinarse individualmente mediante la determinación del bloqueo del complemento (CH50 <10%) y de los niveles de eculizumab, que deben mantenerse entre 50-100 µg/ml previo a la administración de la siguiente dosis⁴¹.

Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, náuseas y vómitos, e incremento de infección por meningococo. Por ello, previa al tratamiento con eculizumab es necesaria la vacunación contra *Neisseria meningitidis* (serotipos A, B, C, Y y W135), *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Además de la vacunación, se debe realizar profilaxis antibiótica frente a meningococo con penicilina o amoxicilina durante todo el tiempo que dure el

Tabla 2. Esquema de tratamiento con eculizumab

Dosis recomendadas de eculizumab en pacientes con SHUa		
Peso	Tratamiento inicial	Tratamiento de mantenimiento
40 kg o más	900 mg semanales; 4 semanas	1200 mg en la semana 5, luego 1200 mg cada 2 semanas
30-40 kg	600 mg semanales; 2 semanas	900 mg en la semana 3, luego 900 mg cada 2 semanas
20-30 kg	600 mg semanales; 2 semanas	600 mg en la semana 3, luego 600 mg cada 2 semanas
10-20 kg	600 mg semanales; 1 semana	300 mg en la semana 2, luego 300 mg cada 2 semanas
5-10 kg	300 mg semanales; 12 semanas	300 mg en la semana 2, luego 300 mg cada 2 semanas

tratamiento con eculizumab, ya que se han producido casos de sepsis meningocócica fatales en pacientes que reciben solo la vacunación⁴².

Las guías internacionales recomiendan el tratamiento a largo plazo con eculizumab, pero debido al riesgo de infección meningocócica y a su alto coste, actualmente se plantea la suspensión del tratamiento con eculizumab cuando la enfermedad esté controlada. En estos casos, los pacientes deben mantenerse bajo control estricto para detectar precozmente signos de recaída e reintroducir el eculizumab⁴³.

En los pacientes con SHUa secundario a anticuerpos antifactor H se ha recomendado plasmaféresis / intercambio plasmático para disminuir el nivel de anticuerpos seguido de tratamiento inmunosupresor crónico para inhibir la producción de estos anticuerpos⁴⁴. Sin embargo, el tratamiento con eculizumab es también eficaz en estos pacientes, por lo que debe considerarse en pacientes con formas agudas y graves que afecten a órganos vitales como corazón y cerebro. La plasmaféresis se realizará diariamente con recambio de 1,5 veces el volumen del plasma (60-75 ml/kg) y se mantendrá hasta que no haya signos de hemólisis, las plaquetas se normalicen y se establezca la función renal.

5.5. Pronóstico

El pronóstico de esta enfermedad ha cambiado con el tratamiento con eculizumab. Antes de su existencia, la mortalidad o evolución a insuficiencia renal terminal dependía en gran medida de la mutación presente y era mayor en los pacientes con mutaciones en el factor H y en el factor C3, con tasas superiores al 50%, mientras en los pacientes con mutaciones en MCP era del 10%. Eculizumab mejora las alte-

raciones hematológicas y la insuficiencia renal en un gran porcentaje de los pacientes y evita la recurrencia en cerca del 90%. En aquellos casos que evolucionan a insuficiencia renal terminal, estará indicado el trasplante renal. La enfermedad puede recidivar en el injerto y tienen más riesgo los pacientes con mutaciones en el factor H, en los factores C3 y CFB, en los que no se encuentra alteración genética y en los que mantienen niveles elevados de anticuerpos antifactor H. El uso de eculizumab profiláctico previo al trasplante está indicado en estos pacientes para evitar las recaídas⁴.

6. OTRAS MICROANGIOPATÍAS. PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT)

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica provocada por la disminución de la actividad de una metaloproteasa denominada ADAMTS-13, cuya función es fragmentar los multímeros del factor von Willebrand en polímeros. Es excepcional en niños.

Puede ser **hereditaria**, muy poco frecuente, que se presenta en el 42% de los casos en periodo neonatal, o **adquirida** por anticuerpos circulantes de tipo IgG que bloquean el ADAMTS-13, más frecuente en adultos^{1,45}.

6.1. Fisiopatología

La PPT hereditaria es una enfermedad autosómica recesiva, con manifestaciones solo en pacientes homocigotos para una mutación, aunque también se producirá la enfermedad en caso de mutaciones compuestas en heterocigosis. Se conocen diversas mutaciones que afectan al gen *ADAMTS-13* situado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34)¹.

La PTT adquirida se considera en su mayoría de causa idiopática y se debe a la formación de autoanticuerpos contra la proteasa ADAMTS-13, en pacientes previamente asintomáticos. En un menor número de casos se asocia a otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico, neoplasias, trasplante de médula ósea u órgano hematopoyético, enfermedades hepáticas

La proteasa ADAMTS-13 fragmenta los multímeros sintetizados de factor Von Willebrand, de gran peso molecular y actividad proagregante, en multímeros de menor tamaño. Al disminuir la actividad de esta proteasa, los grandes multímeros provocan la formación de trombos plaquetarios en los pequeños vasos y el desarrollo de la enfermedad. Es necesaria la disminución de la actividad de la proteasa ADAMTS-13 por debajo del 5-10% para producir la enfermedad.

6.2. Clínica

La PTT se caracteriza como una MAT por anemia hemolítica microangiopática, trombopenia, alteraciones neurológicas y afectación renal. En los neonatos la forma hereditaria es difícil de reconocer y se puede presentar como hemólisis intensa e hiperbilirrubinemia extrema asociada o no a trombocitopenia⁴⁵. En los niños mayores la PTT adquirida puede presentarse de forma brusca o a veces más insidiosa, consultando los pacientes por palidez, astenia, petequias... Las alteraciones neurológicas (hemiparesia, hemiplejía, convulsiones) son más graves que en el SHU y la afectación renal es leve o puede no estar presente. También puede haber otras manifestaciones sistémicas (corazón, páncreas, mucosa intestinal...)

Los datos de laboratorio (anemia hemolítica microangiopática y trombopenia) que se pre-

sentan de forma invariable, harán sospechar el diagnóstico. Las cifras de plaquetas se encuentran habitualmente por debajo de 20 000/mm³, pero predomina la tendencia trombótica sobre la hemorragia. El descenso de la hemoglobina también es marcado, habitualmente por debajo de 8 g/dl, con elevación desproporcionada de la LDH por la hemólisis y por la isquemia tisular. Suele presentarse leucocitosis moderada e hiperbilirrubinemia. Las pruebas de coagulación básicas son normales.

6.3. Diagnóstico

El diagnóstico se establece ante la presencia de datos de MAT con actividad de ADAMTS-13 inferior al 10%. Los pacientes con un primer episodio en periodo neonatal, historia familiar positiva o episodios previos de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia podrán ser considerados posibles PTT hereditarias, aunque debe realizarse estudio genético para su confirmación. La presencia de anticuerpos frente a ADAMTS-13 es determinante para el diagnóstico de la PTT adquirida^{45,46}.

6.4. Tratamiento

El tratamiento de la PTT es de soporte, pero en estos pacientes es esencial la terapia plasmática.

En caso de PTT hereditaria el tratamiento plasmático se basa en trasfusiones de plasma, que aportan la enzima ADAMTS-13 deficitaria. Se están realizando estudios con ADAMTS-13 recombinante que podría ser en el futuro el tratamiento de elección⁴⁵.

En caso de sospecha de PTT adquirida, el tratamiento es intercambio plasmático con recambio de 1,5 veces la volemia plasmática

diariamente, hasta la recuperación hematológica (plaquetas $>150\,000/\text{mm}^3$). Si la sospecha diagnóstica es elevada no debe esperarse el resultado de la actividad ADAMTS-13 para iniciar el diagnóstico.

A la plasmaféresis se asocian corticoides (metilprednisolona a 1 mg/kg/día) y rituximab, un anticuerpo antiCD20 que disminuyen la producción de anticuerpos anti-ADAMTS-13. Un fármaco prometedor utilizado fundamentalmente en adultos es el caplacizumab que bloquea la unión de las plaquetas al factor Von Willebrand⁴⁵.

6.5. Pronóstico

Antes del establecimiento de la terapia con plasma el pronóstico era fatal. Con el tratamiento mediante infusión de plasma en la PTT hereditaria el pronóstico ha mejorado, pero no existe un seguimiento a largo plazo dado el corto tiempo que ha pasado desde el conocimiento de su etiología y base genética.

En la PTT adquirida el tratamiento con intercambio plasmático y reposición con plasma fresco permite la remisión de hasta el 90%, aunque puede haber recurrencia hasta en un tercio de los casos. Sin tratamiento, la mortalidad supera el 90%.

7. GUÍA RÁPIDA. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA-TERAPÉUTICA AL PACIENTE CON SOSPECHA DE SHU

El SHU se sospecha en un niño que consulta por signos como palidez y astenia acompañados de síntomas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea sanguinolenta, oliguria y po-

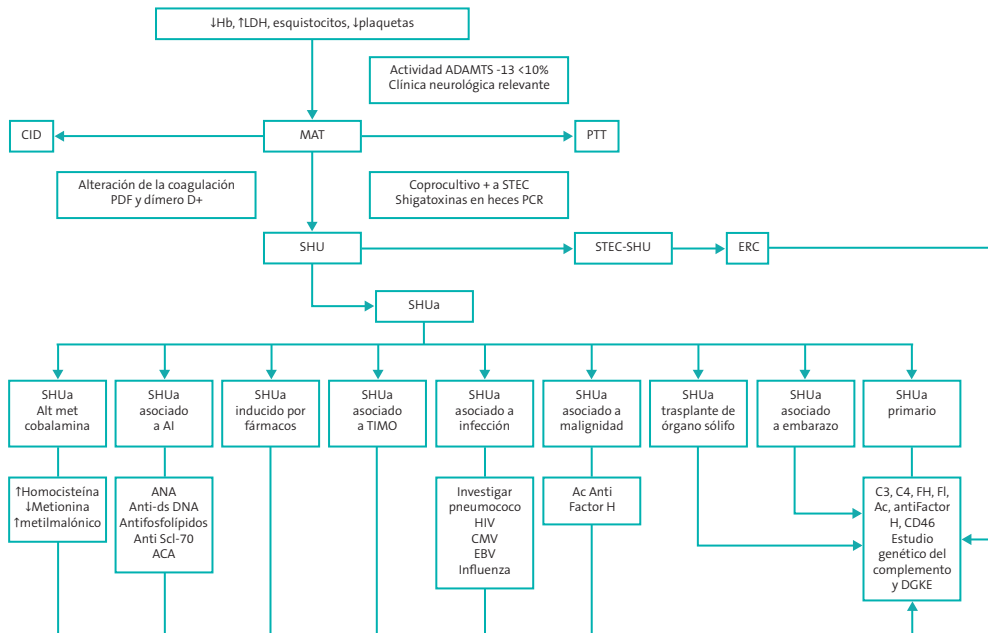
sibles alteraciones neurológicas y en los que, tras la realización de una analítica, se objetiven anemia, trombocitopenia y datos de insuficiencia renal.

Desde el primer momento deberá hacerse el diagnóstico diferencial entre las posibles causas, ya que esto conlleva implicaciones terapéuticas importantes (Figura 2). Es imprescindible la realización de una adecuada historia clínica que recoja la existencia o no de enfermedades previas, la ingesta de fármacos y la historia familiar. La exploración clínica, incluyendo el fondo de ojo, es esencial.

En un primer nivel se realizarán las siguientes pruebas:

- **Confirmación de MAT-SHU y posibles complicaciones**
 - Hemograma: hemoglobina, plaquetas, leucocitos, reticulocitos.
 - Frotis de sangre periférica (esquistocitos).
 - Haptoglobina.
 - LDH.
 - Test de Coombs.
 - Urea y creatinina.
 - Electrolitos, estado ácido-base, láctico.
 - Función hepática: GOT, GPT, GGT, bilirrubina.
 - Amilasa y lipasa.
 - Troponinas.
 - PCR y PCT.

Figura 2. Clasificación y aproximación diagnóstica de las MAT⁶. Ante datos de trombopenia y anemia hemolítica microangiopática se realiza el diagnóstico de MAT. Si la coagulación está alterada se tratará de una CID, y debe descartarse sepsis, y si la coagulación está normal la MAT se deberá a una PTT o un SHU. El SHU se clasifica en STEC-SHU y SHUa que puede ser primario (por alteraciones de la regulación del complemento o mutaciones en los genes para la diacilglicerolquinasa [DGKE]) o secundario, asociado a diversas situaciones clínicas como alteraciones del metabolismo de la cobalamina C, enfermedades autoinmunes, fármacos, o asociado a trasplante de médula ósea o trasplante de órgano sólido, infecciones o embarazo. En todos los pacientes trasplantados de órgano sólido y en las pacientes embarazadas que desarrollen un SHU se aconseja descartar la presencia de alteraciones del complemento. También debería descartarse en aquellos pacientes con STEC-SHU que evolucionen a insuficiencia renal terminal o en aquellos casos secundarios con mala evolución.



– Bioquímica de orina y sedimento.

– Pruebas de coagulación.

• **Diagnóstico diferencial MAT**

Se establece el diagnóstico de MAT por demostración de:

– C3 y C4.

– Si presenta diarrea: coprocultivo, determinación de Stx en heces, PCR para determinación de genes que codifican para Stx.

• Anemia hemolítica microangiopática caracterizada por

– LDH elevada.

– Actividad ADAMTS-13.

– Descenso de haptoglobina.

- Esquistocitos.
- Descenso de hemoglobina.

El Coombs será habitualmente negativo, salvo en el caso de SHU secundario a *S. pneumoniae*.

- Trombocitopenia: plaquetas <150 000/mm³ o un descenso del 25% con respecto a la cifra basal.
- Al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas neurológicos (confusión, convulsiones)
 - Afectación renal: creatinina elevada, descenso del filtrado glomerular estimado.
 - Afectación gastrointestinal: diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal.

Consideraciones en el diagnóstico diferencial inicial

- Se realizará diagnóstico diferencial con sepsis, ya que esta puede presentarse con anemia, trombopenia e insuficiencia renal. Apoyan el diagnóstico de sepsis la presencia de fiebre, la disfunción cardiovascular con hipotensión, la coagulopatía y la acidosis láctica. El diagnóstico de MAT es más probable en presencia de datos de anemia microangiopática, con ausencia de coagulopatía y de alteraciones hemodinámicas graves.
- Si el coprocultivo es positivo para *Escherichia coli* se debe establecer el serotipo y realizar PCR para genes *Stx* y otros genes de virulencia. En espera del resultado del coprocultivo se pueden realizar test rápidos para detectar las

toxinas Stx1 y Stx2. La positividad de coprocultivo para STEC o de las toxinas shiga permite el diagnóstico de STEC-SHU. La negatividad de las pruebas no excluye el diagnóstico, ya que puede deberse a una recogida tardía de las muestras, pero obliga a descartar SHUa.

- La prueba de ADAMTS-13 debe realizarse rápidamente por la posibilidad diagnóstica de PTT y las implicaciones terapéuticas. Si la actividad de ADAMTS-13 es superior al 10%, se descarta la posibilidad de PTT; si es inferior a 10%, el diagnóstico será de PTT y deberá iniciarse de forma inmediata terapia plasmática.
- Si las pruebas son negativas para STEC-SHU y PTT se continuará el proceso diagnóstico valorando la posibilidad de diagnóstico de SHUa.

Los **datos que apoyan SHUa primario** son:

- Edad inferior a 6 meses.
- Debut insidioso.
- Ausencia de diarrea (aunque puede haberla en el 30%).
- SHU recidivante.
- Anemia previa no filiado.
- Antecedentes familiares de SHUa.
- Afectación renal o fallecimiento de familiar por causa renal no filiado.
- SHU con repercusión familiar grave.

Estudio de SHU atípico primario:

- Estudio del complemento: C3, C4, CH50 inicial.

- Estudio de factores del complemento que se realizan en laboratorios especiales: actividad sérica (sC5b-C9) niveles séricos de trombomodulina, factor H, factor I, factor B, anticuerpos antifactor H, expresión de MCP o CD46 en leucocitos.
- Se realizará estudio del complemento en aquellos pacientes con STEC-SHU y en los SHU secundarios que presenten clínica grave o evolución a ERC.

Estudio de SHU/ MAT secundarias:

- Infección por neumococo: hemocultivo, radiografía de tórax. Si hay derrame, recoger cultivo del líquido y test de antígenos neumocócicos; si existe meningitis, realizar cultivo del LCR con test de antígeno neumocócico y detección de antígenos de neumococo en orina.
- Serología/PCR VIH, CMV, VHC, H1N1.
- PCR virus respiratorios en nasofaringe.
- Estudio de enfermedad metabólica para descartar déficit de cobalamina C (niveles de homocisteína, metionina, ácido metilmalónico).
- Enfermedades sistémicas: ANA, anti-ADN, ANCA, antic-Scl-70, anticentrómero.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento del SHU incluye en todos los casos medidas de soporte y, dependiendo de la causa subyacente, medidas específicas (ver apartados anteriores).

Medidas generales

- Monitorización cardiorrespiratoria y valoración de necesidad de soporte respiratorio.
- Valoración neurológica.
- Insuficiencia renal:
 - Control hidroelectrolítico. Sondaje vesical inicial para cuantificar la diuresis.
 - Valorar administración de líquidos (20 ml/kg) en ausencia de edemas, hipervolemia (controlando la respuesta y la repercusión).
 - Si hay datos de sobrecarga de volumen (HTA, edemas), optimizar aportes hídricos y realizar prueba de furosemida (1 mg/kg).
 - Si oliguria/anuria sin respuesta a diuréticos o alteraciones electrolíticas graves sin respuesta a tratamiento conservador, se indicará depuración extrarrenal.
 - Si presenta HTA que no responde a diuréticos, indicar tratamiento con bloqueantes del calcio (amlodipino).
- Anemia: transfundir si hemoglobina <6 g/dl o hematocrito <18% o si hemoglobina >6 g/dl y repercusión hemodinámica.
- Trombopenia: evitar transfusiones de plaquetas, salvo sangrado activo o realización de técnicas invasivas.

Tratamiento específico:

- STEC-SHU: sin tratamiento específico inicial.
- Sospecha de SHUa primario (segundo episodio, antecedentes familiares, afectación

neurológica o hemodinámica grave, ausencia de síntomas gastrointestinales). Iniciar eculizumab en las primeras 24-48 horas.

- SHU secundario a neumococo: cefotaxima si neumonía, cefotaxima + vancomicina si meningitis.
- PTT: terapia plasmática (si sospecha de hereditaria, trasfusión de plasma; si sospecha de adquirida, intercambio plasmático).

BIBLIOGRAFÍA

1. Barbour T, Johnson S, Cohnney S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant.* 201;27(7): 2673-2685.
2. Timmermans S, van Paassen P. The syndromes of thrombotic microangiopathy: A critical appraisal on complement dysregulation. *J Clin Med.* 2021;10(14):3034.
3. Sallée M, Ismail K, Fakhouri F, Vacher-Coponat H, Moussi-Francés J, Frémaux-Bacchi V, *et al.* Thrombocytopenia is not mandatory to diagnose haemolytic and uremic syndrome. *BMC Nephrol.* 2013;14:3.
4. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, *et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):15-39.
5. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémaux-Bacchi V, Kavanagh D, *et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-551.
6. Ylinen E, Salmenlinna S, Halkilahti J, Jahnukainen T, Korhonen L, Virkkala T, *et al.* Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2020; 35(9):1749-1759.
7. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):235-246.
8. Rafat C, Coppo P, Fakhouri F, Frémaux-Bacchi V, Loirat C, Zuber J, *et al.* SHU et syndromes de microangiopathie thrombotique apparentés: épidémiologie, physiopathologie et tableaux cliniques. *Rev Médecine Interne* 2017;38(12):817-824.
9. Nüesch-Inderbinen M, Morach M, Cernela N, Althaus D, Jost M, Mäusezahl M, *et al.* Serotypes and virulence profiles of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated during 2017 from human infections in Switzerland. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(7):933-939.
10. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Le Hello S, King L-A, Van Cauteren D, Lefevre S, *et al.* Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. *Eurosurveillance* 2019;24(8):1800068.
11. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: A narrative review. *Toxins.* 2020;12(2):67.
12. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, *et al.* Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med.* 2011;365(19):1771-1780.
13. Bruyand M, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M, de Valk H, King LA, Le Hello S, *et al.* Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Esche-*

- richia coli infection. *Médecine Mal Infect.* 2018; 48(3):167-174.
14. Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)*. 2015;63(3):136-143.
15. Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W, Bauwens A, Schaumburg F, Mellmann A, *et al.* Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104:H4 Strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3277-3282.
16. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Shiga toxin-induced haemolytic uremic syndrome and the role of antibiotics: a global overview. *J Infect.* 2019;79(2):75-94.
17. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr PI. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection, antibiotics, and risk of developing hemolytic uremic syndrome: A meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;62(10):1251-1258.
18. Ramstad SN, Taxt AM, Naseer U, Wasteson Y, Bjørnholt JV, Brandal LT. Effects of antimicrobials on Shiga toxin production in high-virulent Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Microb Pathog.* 2021;152:104636.
19. McKee RS, Schnadow D, Tarr PI, Xie J, Finkelstein Y, Desai N, *et al.* Predicting hemolytic uremic syndrome and renal replacement therapy in Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-infected children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;70(8):1643-1651.
20. Luna M, Kamariski M, Principi I, Bocanegra V, Vallés PG. Severely ill pediatric patients with Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) who suffered from multiple organ involvement in the early stage. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(6):1499-1509.
21. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol.* 2019;34(12):2495-2507.
22. Carroll KJ, Jenkins C, Harvey-Vince L, Mohan K, Balasegaram S. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* diagnosed by Stx PCR: assessing the public health risk of non-O157 strains. *Eur J Public Health.* 2021;31(3):576-582.
23. Hermos CR, Janineh M, Han LL, McAdam AJ. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: diagnosis and clinical manifestations of O157:H7 and Non-O157:H7 infection. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3):955-959.
24. Tarr GAM, Lin CY, Vandermeer B, Lorenzetti DL, Tarr PI, Chui L, *et al.* Diagnostic test accuracy of commercial tests for detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem.* 2020;66(2):302-315.
25. Wijnsma KL, van Bommel SAM, van der Velden T, Volokhina E, Schreuder MF, van den Heuvel LP, *et al.* Fecal diagnostics in combination with serology: best test to establish STEC-HUS. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2016; 31(11):2163-70.
26. Sutherland SM, Alexander SR. Continuous renal replacement therapy in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2007-2016.
27. Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, Hedican EB, Bender JB, Hedberg CW. Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(1):37-41.
28. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Be-neke J, Bramstedt J, *et al.* Validation of treatment

- strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012;345(jul19,1): e4565-e4565.
29. Mahat U, Matar RB, Rotz SJ. Use of complement monoclonal antibody eculizumab in Shiga toxin producing *Escherichia coli* associated hemolytic uremic syndrome: A review of current evidence. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(11):e27913.
 30. Percheron L, Gramada R, Tellier S, Salomon R, Harambat J, Llanas B, *et al*. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2018;33(8):1385-1394.
 31. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, *et al*. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA*. 2003;290(10):1360-1370.
 32. 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):1303-1308.
 33. Mody RK, Gu W, Griffin PM, Jones TF, Rounds J, Shiferaw B, *et al*. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr*. 2015;166(4):1022-1029.
 34. Agarwal HS, Latifi SQ. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome in the era of pneumococcal vaccine. 2021 [;10(6):727.
 35. Makwana A, Sheppard C, Fry NK, Ladhani SN. Pneumococcal-related Hemolytic Uremic Syndrome in the United Kingdom: National Surveillance, 2006-2016. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(10):e254-e259.
 36. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(9):1585-1591.
 37. Holle J, Habbig S, Gratopp A, Mauritsch A, Müller D, Thumfart J. Complement activation in children with Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2021;36(5):1311-1315.
 38. See J, Matar RB, Baloglu O, Latifi SQ, Talati R, Agarwal HS. Early initiation of eculizumab therapy for Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(2):e28589.
 39. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, *et al*. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2015;35(5):421-447.
 40. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Du-roy MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship THJ, *et al*. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67(1):31-42.
 41. Volokhina E, Wijnsma K, Molen R van der, Roeleveld N, Velden T van der, Goertz J, *et al*. Eculizumab dosing regimen in atypical HUS: Possibilities for Individualized treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 2;102(4):671-678.
 42. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734-737.

43. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2019;34(11):2261-2277.
44. Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, *et al.* Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int.* 2014;85(5):1151-1160.
45. Siddiqui A, Journeycake JM, Borogovac A, George JN. Recognizing and managing hereditary and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in infants and children. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(5):e28949.
46. McFarlane PA, Bitzan M, Broome C, Baran D, Garland J, Girard L-P, *et al.* Making the Correct Diagnosis in Thrombotic Microangiopathy: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis.* 2021;8:20543581211008708.