

# 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>

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

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

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, enzimoimmunoensayo 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 asintóticamente 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, Pysher 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.