

Mesa Redonda: Actualización en Nefrourología

Síndrome hemolítico urémico atípico secundario a infección neumocócica invasiva

R. GARROTE MOLPECERES

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

RESUMEN

Introducción. El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una patología infrecuente y grave en pediatría. Se clasifica en SHU "típico" o "atípico" en función de su etiopatogenia. Se caracteriza por la triada: anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal, siendo característica la presencia de esquistocitos en sangre periférica.

Caso clínico. Varón de 13 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés. Consulta por fiebre alta de 5 días, sintomatología catarral, astenia, ictericia, vómitos, diarrea y oliguria. *Exploración física:* mal estado general, HTA estadio I, coloración pálido-ictérica, taquicardia, polipnea, hipoventilación basal pulmonar derecha y edemas pretibiales. *Pruebas complementarias:* analítica sanguínea: Hb 8,4 g/dl, 20.000/mm³ plaquetas, leucocitosis con desviación izquierda, urea 186 mg/dl, creatinina 3,27 mg/dl [FGe(Schwartz_2009): 10,5 ml/min/1,73 m²], PCR, PCT y LDH elevadas, haptoglobina baja. *Sistemático/sedimento urinario:* proteinuria 0,95 mg/mg, hematuria glomerular. *Frotis sangre periférica:* 5% Esquistocitos. *Test de Coombs directo:* positivo. *Radiografía torácica:* condensación basal pulmonar derecha. Ante presencia de la triada: anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal es diagnosticado de SHU en contexto de neumonía, iniciando tratamiento de soporte en UCIP, furosemina y antibioterapia empírica. *Actividad ADAMTS13 y determinación de Shiga-toxina:* negativas. *Hemocultivo:* + *Streptococcus pneumoniae*. *Estudio de complemento* normal. Empeoramiento funcional renal, precisando hemodialfiltración veno-venosa continua y

administración de eculizumab. Presentó mejoría progresiva y alta con diagnóstico final de SHU secundario a sepsis neumocócica. Seguimiento en consulta de Nefrología Pediátrica, actualmente padece enfermedad renal crónica en estadio G3A2.

Conclusiones. Es importante realizar un diagnóstico y tratamiento precoces para mejorar su pronóstico vital y funcional renal, estableciendo protocolos de manejo inicial y seguimiento multidisciplinar.

Palabras clave: Síndrome hemolítico urémico (SHU); Sepsis neumocócica; Infección neumocócica invasiva; Hemodialfiltración veno-venosa continua; Eculizumab; Enfermedad renal crónica.

ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME SECONDARY TO INVASIVE PNEUMOCOCCAL INFECTION

ABSTRACT

Introduction. Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a rare and serious pathology in pediatrics. It is classified as "typical" or "atypical" HUS depending on its etiopathogenesis. It is characterized by the triad: microangiopathic hemolytic anemia, thrombopenia and renal failure, with the presence of schistocytes in peripheral blood being characteristic.

Case report. 13-month-old male with no personal or family history of interest. Consultation due to high fever for 5 days, catarrhal symptoms, asthenia, jaundice, vomiting,

Correspondencia: rgarrote@saludcastillayleon.es (R. Garrote Molpeceres)

© 2023 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

diarrea and oliguria. *Physical examination*: Poor general condition, Stage-I arterial hypertension, pale-jaundiced muco-cutaneous, tachycardia, polypnea, hypoventilation at the right lung base and pretibial edema. *Complementary tests*: *Blood analysis*: Hb 8.4 g/dl, platelets 20,000/mm³, leukocytosis with left deviation, urea 186mg/dl, creatinine 3.27 mg/dl [eGFR(Schwartz_2009): 10.5 ml/min/1.73 m²], elevated CRP, PCT and LDH, low haptoglobin. *Systemic/urinary sediment*: proteinuria 0.95 mg/mg, glomerular hematuria. *Peripheral blood smear*: 5% Schistocytes. *Direct Coombs test*: positive. *Chest x-ray*: right pulmonary basal condensation. In the presence of the triad: microangiopathic hemolytic anemia, thrombopenia and renal failure, HUS was diagnosed in the context of pneumonia, initiating supportive treatment in the PICU, furosemide and empirical antibiotic therapy. *ADAMTS13 activity and Shiga-toxin determination*: negative. *Blood culture*: + *Streptococcus pneumoniae*. Worsening renal function, requiring continuous veno-venous hemodiafiltration and administration of eculizumab. He showed progressive improvement and was discharged with diagnosis of HUS secondary to pneumococcal sepsis. Follow-up in Pediatric Nephrology consultation, currently suffering from chronic kidney disease (stage G3A2).

Conclusions. It is important to carry out early diagnosis and treatment to improve vital and renal functional prognosis, establishing initial management protocols and multidisciplinary follow-up.

Keywords: Hemolytic uremic syndrome (HUS); Pneumococcal sepsis; Invasive pneumococcal infection; Continuous veno-venous hemodiafiltration; Eculizumab; Chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) constituye una patología infrecuente y grave en pediatría, describiéndose en nuestro medio 2,1 casos/100.000 personas/año⁽¹⁻³⁾. Pertenece al grupo de microangiopatías trombóticas (MAT), englobando un amplio conjunto de enfermedades que comparten manifestaciones clínicas y un mismo sustrato anatómico-patológico, diferenciándose en su etiología y fisiopatología. Se caracterizan por la presencia de daño endotelial en arteriolas y capilares, mostrando engrosamiento e inflamación subendotelial, desprendimiento de células endoteliales y obstrucción por trombos plaquetarios. La naturaleza difusa de las MAT afecta a la microvasculatura sistémica, causando isquemia y fallo multiorgánico, siendo el riñón y el cerebro los órganos más afectados⁽⁴⁾. Por ello el SHU se caracteriza por la

triada: anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia o daño renal agudo (DRA)⁽⁵⁾, aunque no todos los pacientes la presentan de forma completa al debut. El SHU provoca el 5-10% de anemias hemolíticas en niños y constituye la causa más frecuente de DRA intrínseco en menores de 5 años, asociando HTA al diagnóstico un 7% de casos^(1,4).

El SHU se clasifica en formas “típicas” o “atípicas”, según su etiología^(2,4). En pediatría, se asocia con mucha frecuencia a patología infecciosa, habiendo sido descrito en relación con infección por *Escherichia coli* productora de shiga-toxina, principalmente por la cepa O157:H7 (*STEC-SHU*), así como por *Shigella dysenteriae* tipo I, causando *SHU típico*⁽⁵⁾; mientras que las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (*SHU-Sp*)⁽⁶⁾ o gripe H1N1 provocan formas de *SHU atípico* (*SHUa*)^(1,2). Asimismo, dentro del SHUa se engloban las anomalías funcionales del complemento (causan >50% de SHUa) y el relacionado con patologías metabólicas como la aciduria metilmalónica (déficit Clb) C y el déficit de diacylglycerol kinasa ε. El SHUa secundario a anomalías funcionales del complemento aparece bien por presencia de mutaciones genéticas de sus diferentes factores (FH, FI, MCP, FB, THBO, C3) o por producción de anticuerpos (más frecuentes anti-Factor H)⁽¹⁻³⁾. En el SHUa se ocasiona activación descontrolada de la vía alternativa del complemento, beneficiándose de tratamiento con los anticuerpos monoclonales eculizumab^(1-3,7) y ravulizumab. En su diagnóstico diferencial se requiere determinar la actividad ADAMTS13 para diferenciarlo de la púrpura trombótica trombocitopénica (*PTT*) y de shiga-toxina (*STEC-SHU*). Es característica la presencia de esquistocitos en sangre periférica. Existen MAT secundarias a múltiples causas (tumores, patología autoinmune, embarazo, etc), formas de presentación más frecuentes en adultos⁽¹⁻⁴⁾.

Conocer las principales causas y características del SHU pediátrico es fundamental para reconocerlo y tratarlo precozmente.

CASO CLÍNICO

Lactante varón de 13 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés. Correctamente vacunado para su edad. Acude a Urgencias por fiebre de 5 días de evolución (T^a máx 39,5°C), sintomatología catarral, astenia, ictericia, vómitos, diarrea y oliguria de 36h de evolución. Había acudido a su Pediatra de atención primaria hacía 48 h, siendo diagnosticado de otitis media aguda, iniciando antibioterapia oral con amoxicilina (50 mg/kg/día).

En la exploración física presentaba mal estado general y dificultad respiratoria, así como HTA en estadio I, coloración

pálido-ictérica, taquicardia, polipnea, hipoventilación basal pulmonar derecha con hipoxemia (SatO₂: 88%) y edemas pretibiales. Se inició oxigenoterapia en gafas nasales a 2 lpm, se canalizó vía venosa periférica con extracción de analítica sanguínea, coagulación, gasometría y hemocultivo, se efectuaron 2 expansiones con suero salino fisiológico y se inició antibioterapia empírica iv con cefotaxima. Se realizó sondaje urinario para recogida de sistemático/sedimento de orina, urocultivo y monitorización de diuresis.

Pruebas complementarias solicitadas

Analítica sanguínea: Hemograma: Leucocitos 10.990/mm³ (N 60,6%), Hb 8,4 g/dl, Hto 24%, Plaquetas 20.000/mm³. **Bioquímica:** Glucosa 77 mg/dl, Urea 186 mg/dl, Cr 3,27 mg/dl [FGe (Schwartz 2009): 10,5 ml/min/1,73 m²], Na⁺ 132 mEq/L, K⁺ 5 mEq/L, Cl⁻ 100 mEq/L, Proteínas totales 6,6 g/dl, Bilirrubina total 9,77 mg/dl (fracción directa 9,55 mg/dl), GOT 943 U/L, GPT 214 mg/dl, LDH 7043 U/L. PCR 302 mg/L, PCT 939 ng/ml. Haptoglobina 27,4 mg/dl.

Coagulación: TP 14,7 seg. IP 90%, INR 1,05, TTPA 53,3 seg, Ratio TTPA 1,52, TT 20 seg, Ratio TT 1,22.

Gasometría venosa: pH: 7,29; PCO₂: 27,7 mmHg, HCO₃⁻: 14,9 mmol/l, EB: -11,96 mmol/l, Láctico 1,5 mmol/l.

Sistemático/sedimento urinario: pH 6, D 1010, proteinuria 0,95 mg/mg, hematuria glomerular (>150 hematíes/campo), bilirrubina 1+, resto negativo.

Radiografía torácica: condensación basal pulmonar derecha.

Ante presencia de la triada: anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal se solicitó un *frotis de sangre periférica*, mostrando un 5% de esquistocitos, así como un *Test de Coombs directo* que fue positivo, siendo diagnosticado de SHU en contexto de neumonía. En la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) se inició tratamiento optimizando soporte respiratorio, precisando intubación orotraqueal con conexión a ventilación mecánica y FiO₂ máxima del 40%, canalización de vía venosa central tras administración de un pool de plaquetas, administración de furosemida iv, amlodipino por HTA estadio I y antibioterapia empírica con cefotaxima y vancomicina. Como parte del diagnóstico diferencial se solicitó la *actividad ADAMTS13* y *determinación de Shiga-toxina*, siendo ambas negativas, descartando como etiología PTT y STEC-SHU. Cese de la fiebre a los 4 días, con persistencia de anuria, incremento plasmático de productos nitrogenados, edemas generalizados, empeoramiento de la anemia (Hb 5,5 g/dl) y de la trombopenia (10.000/mm³ plaquetas), precisando trasfusión de hemoderivados. Neurológicamente mostraba tendencia al sueño. Resultados de hemocultivo y detección de antígeno neumocócico en orina positivos (crecimiento de *Streptococcus pneumoniae*), siendo diagnosticado de SHU secundario a infección neumocócica invasiva (SHU-Sp). Se modificó antibioterapia por clindamicina y meropenem, iniciando hemodialfiltración veno-venosa continua, sin mejoría clínica, por lo que al 7º día de estancia, con PCR y PCT en descenso y estando afebril se consensuó iniciar tratamiento con eculizumab iv. Presentó mejoría progresiva clínica y analítica que permitió extubación y retirada de técnicas de depuración extrarrenal a los 5 días del inicio de la terapia. Tras finalizar antibioterapia se inició profilaxis antibiótica con amoxicilina y se amplió cobertura vacunal frente a meningococo y a otros serotipos de neumococo. Dado de alta a las 3 semanas del ingreso, en tratamiento con eculizumab, suplementos orales de bicarbonato sódico, amlodipino y medidas dietéticas. Seguimiento en consulta de Nefrología Pediátrica, solicitando estudio de factores y anticuerpos frente complemento (niveles normales), autoinmunidad (negativa) y estudio genético en relación con patología del complemento, siendo portador de un haplotipo de riesgo en CFH (H3) en heterocigosis. El paciente desarrolló enfermedad renal crónica (ERC). Se realizó biopsia renal que no mostró lesiones activas de MAT, suspendiendo tratamiento con eculizumab a los 8 meses. Actualmente padece ERC en estadio G3A2 y precisa tratamiento con bicarbonato sódico, enalapril, suplementos de hierro, darbepoetina y etalpa.

cus pneumoniae), siendo diagnosticado de SHU secundario a infección neumocócica invasiva (SHU-Sp). Se modificó antibioterapia por clindamicina y meropenem, iniciando hemodialfiltración veno-venosa continua, sin mejoría clínica, por lo que al 7º día de estancia, con PCR y PCT en descenso y estando afebril se consensuó iniciar tratamiento con eculizumab iv. Presentó mejoría progresiva clínica y analítica que permitió extubación y retirada de técnicas de depuración extrarrenal a los 5 días del inicio de la terapia. Tras finalizar antibioterapia se inició profilaxis antibiótica con amoxicilina y se amplió cobertura vacunal frente a meningococo y a otros serotipos de neumococo. Dado de alta a las 3 semanas del ingreso, en tratamiento con eculizumab, suplementos orales de bicarbonato sódico, amlodipino y medidas dietéticas. Seguimiento en consulta de Nefrología Pediátrica, solicitando estudio de factores y anticuerpos frente complemento (niveles normales), autoinmunidad (negativa) y estudio genético en relación con patología del complemento, siendo portador de un haplotipo de riesgo en CFH (H3) en heterocigosis. El paciente desarrolló enfermedad renal crónica (ERC). Se realizó biopsia renal que no mostró lesiones activas de MAT, suspendiendo tratamiento con eculizumab a los 8 meses. Actualmente padece ERC en estadio G3A2 y precisa tratamiento con bicarbonato sódico, enalapril, suplementos de hierro, darbepoetina y etalpa.

CONCLUSIONES

El SHU-Sp es una enfermedad infrecuente (0,015 casos/100.000 niños) y grave en pediatría, ocasionada por actividad incontrolada del complemento de causa multifactorial, asociando elevada morbi-mortalidad. Aparece en el 0,6% de infecciones invasivas neumocócicas, con un pico de incidencia máxima al año de vida y en los meses de invierno^(1,8).

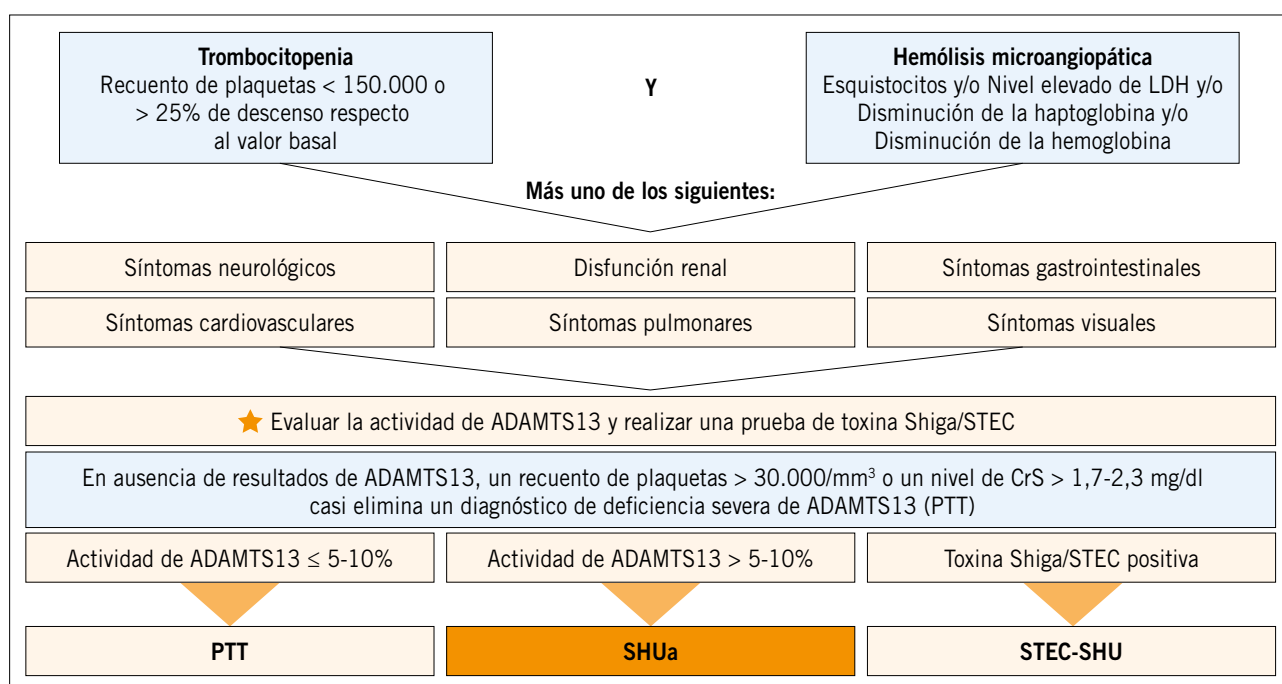
El neumococo puede provocar DRA por tres mecanismos: necrosis tubular aguda en contexto de sepsis con CID, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos o SHU-Sp⁽⁸⁾.

El cuadro clínico que presentó nuestro paciente era compatible con un SHU-Sp pero en un cuadro de sepsis podríamos encontrar la misma situación clínica y analítica, debiendo realizar diagnóstico diferencial entre MAT y coagulación intravascular diseminada (CID) (tabla I). El test de Coombs es negativo en la mayoría de las causas de SHU salvo en el asociado a la infección por *Streptococcus pneumoniae*, donde puede ser positivo hasta en un 90% de los pacientes, lo que nos ayuda en el diagnóstico diferencial^(2,4,8).

Fisiopatológicamente *Streptococcus pneumoniae* puede producir SHU debido a la combinación de varias circunstancias^(8,9):

TABLA I. Diagnóstico diferencial entre MAT y CID⁽²⁾

	Coagulación intravascular diseminada (CID)	Microangiopatía trombótica (MAT)
Número de plaquetas	Disminuidas	Disminuidas
Fibrinógeno	Disminuido	Normal
Productos de degradación del fibrinógeno	Aumentados	Normales
Dímero D	Aumentado	Normal
Antitrombina	Disminuido	Normal
Esquistocitos	Presentes	Presentes
Haptoglobina	Normal	Disminuida
Tiempos de coagulación	Prolongados	Normales
Presión arterial	Disminuida	Aumentada

Figura 1. Esquema de diagnóstico diferencial de SHUa⁽²⁾.

- La enzima neuraminidasa liberada por el neumococo elimina el ácido neuramínico y expone el antígeno T (Ag de Thomsen-Friedenreich) de los glóbulos rojos, plaquetas y células endoteliales glomerulares, reaccionando con anticuerpos IgM preformados. Esta explicación no es suficiente para comprender por completo la fisiopatología, porque el antígeno T se detecta en el 50% de pacientes con enfermedad invasiva neumocócica sin SHU-Sp y no se encuentra en todos los pacientes con SHU-Sp.
 - La desialización altera la función del factor H del complemento, impidiendo la unión del factor B con C3-convertasa a nivel endotelial, causando activación continua de la vía alternativa.
 - La reducción de sialilación de transferrina y glucanos IgA1 podría asociarse a la fisiopatología del SHU-Sp.
- Su diagnóstico se basa en su sospecha clínica en un niño con afectación del estado general con infección sospechosa, probable o confirmada por neumococo y alteraciones bioquímicas compatibles (anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia/daño renal agudo)^(8,9). Es importante efectuar diagnóstico diferencial con otras MAT (figura 1).
- La terapia con eculizumab^(1,10,11) ha demostrado mejorar el pronóstico vital y reducir la progresión de la enfermedad, estando indicado como tratamiento del SHU-Sp. Antes de su

administración la infección debe estar controlada y comprobar el estado vacunal, dado que actúa contra la fracción C5b y provoca un bloqueo en la activación de la vía alternativa del complemento.

Es necesario instaurar un protocolo de diagnóstico y tratamiento precoces para reducir la elevada morbi-mortalidad asociada al SHU-Sp⁽¹¹⁾, efectuando seguimiento estrecho multidisciplinar tanto en fase aguda como al alta, con seguimiento estrecho en consultas de Nefrología pediátrica y Pediatría de Atención Primaria, ya que hasta un 50% de los niños afectados de SHU-Sp desarrollan ERC^(8,11,12), como nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhandari J, Rout P, Sedhai YR. Hemolytic uremic syndrome. 2023 Oct 19. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
2. García Ramírez M, García Martínez, E. Afectación renal en las enfermedades sistémicas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022; 1: 379-403.
3. Josep M. Campistol, Manuel Arias, Gema Ariceta et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología.* 2015; 35(5): 421-47.
4. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115(19): 327-34.
5. Garrote Molpeceres R. Daño renal agudo en pediatría: definiciones, criterios diagnósticos, fisiopatología y biomarcadores renales. *An Nefrol Pediatr.* 2023; 1(7): 200-7.
6. 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 *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect.* 2018; 48(3): 167-74.
7. 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.
8. Agarwal HS, Latifi SQ. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome in the era of pneumococcal vaccine. *Pathogens.* 2021; 10(6): 727.
9. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(9): 1585-91.
10. Jeantet G, Pernin V, Brunot V, Roccabianca A, Macombe A, Szwarc I, et al. Successful treatment of a Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome by eculizumab. *Clin Kidney J.* 2019; 12(1): 106-9.
11. Young HL, Brown CC, Crawford B, Blaszk RT, Prodhan P. Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome in children. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1268971.
12. 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.* 2021; 36(5): 1311-5.