

Síndrome hemolítico urémico asociado a *Streptococo pneumoniae*

Claudia González C.¹, Juan Pablo Díaz G.², Patricio Romero P.²

Resumen

El síndrome hemolítico urémico, causa más importante de insuficiencia renal aguda parenquimatosa en pediatría, se asocia habitualmente (90%) a un pródromo de diarrea. Dentro del 10% restante, se encuentra el SHU asociado a enfermedad invasiva por *Streptococo pneumoniae* productor de neuroaminidasa, entidad rara no descrita en Chile, relatándose 22 casos en la literatura. Por lo anterior, nos ha parecido de interés presentar 2 casos ocurridos en nuestro hospital, uno asociado a meningitis y el otro a pleuroneumonía, comentando su forma de inicio, evolución a corto y mediano plazo y ahondar en los mecanismos patogénicos involucrados y las características propias de esta enfermedad.

(**Palabras claves:** síndrome hemolítico urémico, insuficiencia renal aguda, *Streptococo pneumoniae*, neuroaminidasa.)

Haemolytic uraemic syndrome (HUS) associated with *Streptococcus pneumoniae* infection

HUS is the most important cause of acute renal failure in childhood, mostly associated with an infectious diarrhoea (90%). Within the remaining 10% we know that HUS is associated with invasive neuraminidase-producing *S. pneumoniae*, an uncommon aetiological organism in HUS. There are only 22 cases reported internationally and not previously described in Chile. We present 2 cases that occurred in our hospital, one associated with meningitis and the other with pneumonia and pleural effusion. Commenting on the clinical features, evolution and pathogenic mechanism of this rare disease.

(**Key words:** hemolytic uremic syndrome, acute renal failure, *Streptococcus pneumoniae*, neuroaminidase.)

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es la causa más común de insuficiencia renal aguda parenquimatosa durante la infancia. Se caracteriza por la clásica tríada de anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal aguda y trombocitopenia.

La mayoría de los casos (90%) están asociados a un pródromo de diarrea, siendo frecuente la presencia de colitis hemorrágica. Este grupo, llamado SHU típico, epidémico o diarrea (+), es de buen pronóstico. El 10% restante¹ corresponde a SHU atípicos, no asociados a diarrea, de inicio insidioso, con tendencia a recaídas y de mal pronóstico. En este grupo se incluyen los secundarios a infecciones no enterales (neumococo, micoplasma *pneumoniae*), glomerulopatías primarias, drogas (cocaína, quinidina, ciclosporina, etc.), embarazo y postparto, cáncer, sida, trasplante de médula ósea, enfermedades del colágeno y vasculares; en este mismo grupo se incluyen las formas idiopáticas y familiares autosómicas dominantes, recesivas y esporádicas.

1. Becaria de Pediatría, Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

2. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Dr. Exequiel González Cortés.

Trabajo recibido el 29 de marzo de 2000, devuelto para corregir el 10 de mayo de 2000, segunda versión el 12 de septiembre de 2000, aceptado para publicación el 30 de octubre de 2000.

El SHU asociado a enfermedad invasiva por *Streptococo pneumoniae* es una entidad rara, no descrita en Chile, encontrándose solo 22 casos publicados en la literatura internacional²⁻⁶. A continuación se describen 2 casos de SHU secundario a *Streptococo pneumoniae*, atendidos en nuestro hospital.

CASO 1

Lactante de 2 meses 21 días, de sexo masculino, sin antecedentes mórbidos, quien, 2 semanas previo a su ingreso, comenzó con cuadro de vómitos alimentarios postprandiales. Se le diagnosticó estenosis hipertrófica del píloro y se derivó a este hospital para su resolución quirúrgica. Ingresó febril (39 °C axilar), irritable, somnoliento, con fontanela abombada, pulso 130/min y PA 89/63 mm/Hg. Los exámenes de ingreso revelaron proteína C reactiva de 236 mg/l, hemograma sin leucocitosis (14 000/mm³) y desviación a izquierda, hematocrito de 29% y 150 000 plaquetas/mm³, Na 116 mEq/l, K 3,2 mEq/l, gases con acidosis metabólica no compensada. Por la sospecha de meningitis se realizó punción lumbar que dio salida a líquido cefalorraquídeo turbio con 2 000 células/mm³, 77% polimorfonucleares, proteínas 200 mg% y glucorraquia 0 mg%; en la tinción de Gram se encontraron cocos Gram(+) y el látex fue positivo a *Streptococo pneumoniae*, iniciándose tratamiento con cefotaxima 200 mg/kg/día (el cultivo de líquido cefalorraquídeo y un hemocultivo revelaron posteriormente el mismo germen).

Ingresó a UCI en Glasgow 6, con hipertensión generalizada; se conectó a ventilación mecánica y se inició manejo de hipertensión endocraneana y anticonvulsivantes. Un día después se pesquió hematocrito de 23%, con signos de hemólisis microangiopática, plaquetas de 10 000/mm³, hiponatremia severa de 90 mEq/l, creatinina sérica de 2,9 mg/dl y BUN de 60 mg/dl. Recibió transfusión de glóbulos rojos y plaquetas. Se constató edema generalizado e hipertensión arterial, la diuresis cayó a rangos de oligoanuria, no respondiendo a diuréticos ni drogas vasoactivas a dosis de protección renal, planteándose entonces el diagnóstico de insuficiencia renal aguda secundaria a SHU, inducido por neumococo.

Se instaló un catéter de diálisis peritoneal aguda, realizándose 48 baños horarios;

evolucionó con anuria, edema, hipertensión arterial leve (por lo que se agregó nifedipino al tratamiento), aumento progresivo de creatinemia a 7,8 mg/dl y BUN hasta 138 mg/dl e hiponatremia severa (115 mEq/l); siete días después de suspendida la peritoneo-diálisis, se instaló un catéter de Tenckhoff, reiniciándose la diálisis por 4 días. En forma progresiva la diuresis comenzó a mejorar y la creatinemia bajó a 1,7 mg/dl diez días después de suspendida la diálisis. Persistió la hipertensión arterial, manejándose con furosemida, captopril y nifedipino.

Un mes y medio posterior a su ingreso se realizó la resolución quirúrgica de la estenosis hipertrófica del píloro, sin incidentes. Se realizó TAC de cerebro de control a los 2 meses de evolución, evidenciándose hidrocefalia leve y una lesión isquémica en región frontal derecha. Fue dado de alta a los 2 meses y medio.

A los 4 años de edad se encuentra con creatinina sérica normal (0,6 mg/dl), sedimento urinario con trazas de proteínas, hipertensión arterial leve en tratamiento con nifedipino, retraso del desarrollo psicomotor, hemiparesia izquierda y epilepsia secundaria en tratamiento.

CASO 2

Lactante de 6 meses, de sexo masculino, previamente sano, con antecedentes de una hospitalización a los 2 meses de edad por bronconeumonía. Diez días previo a su ingreso, inició cuadro febril. Fue visto en consultorio, donde se le diagnosticó faringitis y se manejó solo con antipiréticos. Persistió febril, agregándose eritema y aumento de volumen supraclavicular derecho. Se derivó a este hospital para tratamiento de su celulitis. Ingresó febril (39,2 °C axilar), PA 105/69 mm/Hg, con diagnóstico de celulitis de región supraclavicular derecha. Los exámenes de ingreso revelaron un hematocrito de 29%, hemoglobina de 9,2 g/dl, leucocitos de 10 800/mm³ con desviación a izquierda, plaquetas de 202 000/mm³, proteína C reactiva de 260 mg/l, SGPT 118 U/l, SGOT 196 U/l, bilirrubina total de 0,7 mg/dl, gases con acidosis metabólica leve y estudio de líquido cefalorraquídeo normal. Se tomaron hemocultivos y se inició tratamiento antibiótico con amoxicilina y ácido clavulánico ev.

El día siguiente la radiografía de tórax demostró una condensación basal derecha, cisuritis y derrame pleural apical derecho. Se realizó una exploración quirúrgica de la zona gleno-humeral derecha que descartó compromiso osteoarticular; posteriormente se puncionó y drenó el derrame pleural, obteniéndose abundante líquido purulento.

Los hemocultivos tomados al ingreso fueron positivos a *Streptococo pneumoniae* sensible a penicilina, por lo que se cambió tratamiento a penicilina sódica en dosis de 300 000 U/kg/día ev.

Horas después se le observa muy pálido, con aparición de petequias en extremidades y tronco. Los exámenes mostraron una caída del hematocrito a 14% y de las plaquetas a 64 000/mm³, presentando al frotis elementos de anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos, crenocitos, Burr cells). El dímero D fue positivo y el TP y TTPK normales. Se sospechó una coagulación intravascular diseminada, y se inició tratamiento con transfusión de plasma fresco congelado y glóbulos rojos. Evolucionó con edema de extremidades y facial, presión arterial elevada en rango de 117/71 mmHg, oligoanuria que no respondió a furosemina, sedimento urinario con proteinuria y hematuria importantes, creatininemia de 1,44 mg/dl, potasio de 6,4 mEq/l y acidosis metabólica compensada.

Se planteó el diagnóstico de SHU y se trasladó a UCI al tercer día de hospitalizado. Se colocó un catéter de Tenckhoff y se inició peritoneodiálisis ese mismo día. Se retiró el drenaje pleural al 4º día y se completaron 21 días de tratamiento antibiótico. Se mantuvo en peritoneodiálisis durante 22 días. Fue dado de alta al mes del ingreso con creatininemia de 0,9mg/dl, diuresis adecuada, cifras tensionales normales y transaminasas en rango normal, retirándose el catéter de Tenckhoff la semana siguiente. Un año después se encuentra en buenas condiciones generales, con sedimento de orina con trazas de proteínas y creatinina de 0,6 mg/dl.

COMENTARIO

El SHU inducido por neumococo es una entidad rara, habiendo sido descritos hasta la fecha aproximadamente 22 casos a nivel mundial²⁻⁶, de los cuales cuatro han sido

asociados a meningitis y los restantes a neumonía.

El mecanismo patogénico se explica por la presencia de neumococos productores de la enzima neuroaminidasa. Esta enzima circula removiendo el ácido N-acetilneuramínico presente en las glicoproteínas de las membranas celulares de eritrocitos, plaquetas y células endoteliales glomerulares. Al ser removido este, se expone en las células mencionadas una proteína antigénica llamada antígeno de Thomsen-Friedenreich o antígeno T. Dado que la mayoría de los humanos posee IG M circulante contra el antígeno T, se produce una reacción antígeno-anticuerpo, dañándose las membranas de las células que lo exponen. Así, la exposición simultánea del antígeno T en los glóbulos rojos, plaquetas y glomerulos, explica la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y daño glomerular característicos del SHU^{2, 3, 5}.

Nuestros pacientes no difieren mucho de lo publicado en la literatura, ambos se presentan con cuadros de evolución fulminante en las 48 horas posteriores al ingreso y presentaron falla renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. La edad promedio de presentación se describe entre los 2,5 y 27 meses, con un promedio de 13 meses (nuestro primer paciente sería el más pequeño descrito), con una relación hombre/mujer de 1.6 : 1. La mortalidad del SHU asociado a neumococo es mucho más elevada que la del SHU típico, alcanzando hasta un 38% en los casos reportados²⁻⁶, siendo las causas más frecuentes de muerte la sepsis, hipertensión intracraneana y fenómenos tromboembólicos^{2, 3}. Biopsias o necropsias obtenidas en el período agudo de la enfermedad muestran trombosis fibrinosa de los capilares glomerulares y necrosis de la corteza renal², hallazgos típicos del SHU.

El compromiso hepático ha sido descrito en 3 pacientes⁴, que mostraron elevación de las transaminasas (SGOT en valores de 11 a 46 veces lo normal y SGPT de 1,6 a 8 veces lo normal), e hiperbilirrubinemia de 7 a 15 veces el valor normal; la hipoalbuminemia encontrada en estos pacientes se atribuyó a disfunción hepática y nutrición deficiente. Se descartó obstrucción de la vía biliar y hepatitis viral. Los autores sugieren que el estudio histológico no es necesario, dado que este compromiso hepático no contribuye a aumentar la morbimortalidad del SHU.

El tratamiento del SHU asociado a enfermedad invasiva por neumococo no difiere del tratamiento clásico de soporte de los SHU típicos, el que consiste en el manejo conservador de la insuficiencia renal aguda y la instauración precoz de peritoneodiálisis al presentar el paciente oligoanuria resistente al uso de diuréticos⁷. Este manejo agresivo precoz con diálisis se usa para evitar las complicaciones derivadas de la sobrecarga de volumen (hipertensión arterial, edema pulmonar, hiponatremia y edema cerebral), permitir el uso de transfusiones sanguíneas en caso de ser requeridas e iniciar un aporte nutricional agresivo, debido a que estos pacientes son altamente catabólicos e hipoalbuminémicos¹. Cabe destacar que el reconocimiento precoz de la enfermedad nos alertará sobre el uso de transfusiones de productos sanguíneos que contengan plasma, las que podrían agravar la hemólisis por la presencia de IG M antiThomsen-Friedenreich; en caso de ser necesario se recomienda el uso de productos lavados. Un test de Coombs directo (+) es un examen predictivo de alto riesgo de hemólisis, ya que se correlacionaría con altos niveles de antígeno T expuesto⁹.

No existe en la literatura un seguimiento a largo plazo de función renal de pacientes con SHU asociado a neumococo. Nuestros dos pacientes presentan luego de 4 y 1 año de haber presentado el SHU, una creatinina sérica normal y el primer niño una hipertensión arterial leve. En el caso del niño con meningitis, no descartamos que el infarto isquémico frontal haya sido secundario al SHU, aunque por la naturaleza de la enfermedad de base es difícil confirmarlo.

El SHU asociado a enfermedad invasiva por neumococo es una entidad rara y en general de mal pronóstico, pero el tenerlo presente, nos permitirá realizar un diagnóstico precoz y un manejo más temprano y eficiente, lo que podría incidir en disminuir las complicaciones y la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Siegler R: The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1505-25.
2. Erickson L, Smith W, Biswas A, et al: Streptococcus pneumoniae-induced hemolytic uremic syndrome: a case for early diagnosis. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 211-3.
3. Cabrera G, Fortenberry J, Warshaw B, et al: Hemolytic uremic syndrome associated with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection. *Pediatrics* 1998; 101: 699-703.
4. Pan C, Leichter H, Werlein S: Hepatocellular injury in Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 690-3.
5. Martinot A, Hue V, Leclerc F, et al: Haemolytic-uraemic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 648-9.
6. Gilbert R, Argent A: Streptococcus Pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 530-2.
7. Kaplan B, Levin M, Chadarevian J: The hemolytic uremic syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, segunda edición. Chester M, Edelman Jr. Editores. Little, Brown and Company, 1992; 1383-1405.
8. Taylor C, Milford D: Haemolytic uraemic syndrome. *Bailliere's Clin Paediatr* 1997; 5: 575-93.
9. Seges R, Kenny W, Bird G: Pediatric surgical patients with severe anaerobic infectious: report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusions. *J Pediatr Surg* 1981; 16: 905-10.
10. Fitzpatrick M, Walters M, Trompeter R, et al: Atypical (non-diarrhea-associated) hemolytic uremic syndrome in childhood. *J Pediatr* 1993; 122: 532-7.