



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS Y CURSO CLÍNICO DEL SÍNDROME
HEMOLÍTICO URÉMICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL
PERÍODO DEL 2006 AL 2016**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. PAMELA DENI BECERRIL GONZÁLEZ

TUTOR

DRA. EDNA IDALIA OSORIO CONTLA

Ciudad de México 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS Y CURSO CLÍNICO DEL SÍNDROME
HEMOLÍTICO URÉMICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL
PERÍODO DEL 2006 AL 2016**

**DR. JOSÉ NICOLAS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DRA. EDNA IDALIA OSORIO CONTLA
TUTOR DE TESIS**

TÍTULO:

**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS Y CURSO CLÍNICO DEL SÍNDROME
HEMOLÍTICO URÉMICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL
PERÍODO DEL 2006 AL 2016**

**AUTOR: PAMELA DENI BECERRIL GONZÁLEZ
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**TUTOR: DRA. EDNA IDALIA OSORIO CONTLA
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TUTOR: CELSO CORCUERA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

ÍNDICE

Índice.....	1
Resumen.....	2
Marco teórico.....	3
1. Introducción.....	3
1.1 Epidemiología.....	4
1.2 Tipos de Síndrome Hemolítico Urémico.....	5
1.3 Fisiopatología.....	6
1.3.1 Síndrome Hemolítico Urémico Típico.....	6
1.3.2 Síndrome Hemolítico Urémico Atípico.....	7
1.4 Histopatología.....	8
1.5 Cuadro clínico.....	9
1.6 Diagnostico.....	10
1.7 Tratamiento.....	10
2. Justificación	12
3. Objetivos.....	13
3.1 Objetivo Generales.....	13
3.2 Objetivos Específicos.....	13
4. Material y métodos.....	14
4.1 Diseño del estudio.....	14
4.2 Población del estudio.....	14
4.3 Recolección de información.....	14
5. Definición de casos.....	15
6. Análisis de casos.....	15
7. Consideraciones Éticas	16
8. Resultados.....	17
9. Discusión.....	20
10. Bibliografía.....	21

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica generalmente de inicio abrupto, aunque en un 20 % de los casos puede ser progresivo (semanas o meses), se define por la tríada: anemia hemolítica microangiopática no autoinmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. La lesión histológica del SHU en la biopsia renal, se caracteriza por la aparición de cambios relacionados a microangiopatía trombótica (MAT). En lesiones avanzadas (o crónicas) vemos incremento de la matriz mesangial (esclerosis mesangial), con paredes capilares engrosadas y con doble contorno; y también podemos ver cambios isquémicos. Relacionado a la sintomatología clínica y de acuerdo a los cambios histológicos encontrados en la biopsia renal, se puede integrar el pronóstico de la función renal del paciente.

JUSTIFICACIÓN: En nuestro país al igual que la gran mayoría de los casos de Síndrome Hemolítico Urémico, está sub diagnosticado y no se tienen datos epidemiológicos de esta patología. Por lo que es necesario un diagnóstico certero y oportuno, para incrementar la supervivencia y preservar la función renal de los pacientes con síndrome hemolítico urémico. Siendo de gran importancia el análisis histopatológico de la biopsia renal y correlación con el curso clínico, para evitar secuelas a largo plazo en la función renal. Así como establecer factores de riesgo y pronósticos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:
La incidencia anual del Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) dependiendo de la serie estudiada varía desde 1 hasta 3.4 casos por cada 100,000 niños al año. Esta enfermedad sub diagnosticada trae consigo secuelas importantes (hematuria, proteinuria y/o hipertensión arterial sistémica) que pueden llevar a desarrollar enfermedad renal crónica. Que impactan en la función de distintos órganos, así como en la calidad de vida. En este estudio se observan los principales hallazgos histopatológicos y se correlacionó con la evolución clínica.

OBJETIVOS: Describir las lesiones histopatológicas en biopsia renal de los pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico para establecer la relación con la evolución clínica, en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 2006 - 2016.

TIPO DE ESTUDIO: Es un estudio de serie de casos, descriptivo y retrospectivo

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Se incluyeron a todos los expedientes clínicos de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que contaron con: Diagnóstico de síndrome hemolítico urémico, Menores de 18 años, ambos géneros, que se les tomará biopsia renal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizaran cuadros de resumen para describir las características clínicas e histopatológicas. Los resultados del trabajo se reportan en una tabla agrupada por categorías clínicas, paraclínicas e histopatológicas en orden decreciente por frecuencia de aparición expresando el número total de pacientes en el que se constate cada manifestación y el porcentaje total que eso representa.

1. MARCO TEÓRICO

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

La Microangiopatía Trombótica (MAT) es un conjunto de procesos que cursan con alteración del endotelio vascular, con hallazgo en el frotis de sangre periférica de esquistocitos, los datos de laboratorio característicos son anemia con elevación de reticulocitos, elevación de la deshidrogenasa láctica [LDH] y trombocitopenia de intensidad variable. (1)

Las entidades más importantes como causa de Microangiopatía Trombótica son la Púrpura Trombocitopénica Trombótica en sus variedades congénita y adquirida (autoinmune), el Síndrome Hemolítico Urémico Típico asociado a infección por *Escherichia coli* (*E. coli*) productora de *toxina Shiga* y el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico. Tanto la Purpura Trombocitopenica Trombótica como las diferentes variedades de Síndrome Hemolítico Urémico son entidades muy poco frecuentes.(2) Estas son las principales características para distinguir las diferentes causa de Microangiopatía Trombótica.

Diferencia entre las causas de Microangiopatía Trombótica

Coagulación Intravascular Diseminada	Anomalía de la coagulación con elevación del INR y Tiempo de tromboplastina parcial activada
Purpura Trombocitopenica Trombótica	ADAMTS 13 <5%-10% Inhibidor de Auto anticuerpo de Adams 13. (A menos que sea una de las formas congénitas raras, sin inhibidor)
Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	ADAMTS 13 > 5% -10% Asociado con un activador de complemento reconocido
Síndrome Hemolítico Urémico Típico <i>E. Coli</i> productor de <i>Toxina Shiga</i>	Muestra de heces o hisopo rectal positivo para <i>E. coli</i> - productora de <i>toxina Shiga</i> por cultivo y / o PCR

Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis 2011

En este caso nos enfocaremos en el síndrome hemolítico urémico (SHU), que se caracteriza por anemia hemolítica no autoinmune, trombocitopenia e insuficiencia renal, se produce con mayor frecuencia en niños pequeños (menores de 1 año). La mayoría de los casos son secundarios a infección con *Escherichia coli* O157:H7 y otras cepas productoras de *toxina Shiga*. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los casos son atípicos y no están asociados con la infección. (4) Puede ser secundaria a otras enfermedades subyacentes, fármacos, ciertos tipos de trasplantes o al embarazo. Raramente, el Síndrome Hemolítico Urémico se produce como consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento determinada por alteraciones genéticas, lo que conduce al desarrollo de daño endotelial y fenómenos de Microangiopatía Trombótica. Este tipo de SHU se denomina SHU atípico (SHUa) y constituye una enfermedad grave, de mal pronóstico con recaídas, elevada morbimortalidad y con evolución sin tratamiento adecuado a enfermedad renal crónica terminal.(5)

1.1 EPIDEMIOLOGÍA:

Las tasas exactas de incidencia de SHU son desconocidas. La incidencia anual de SHU típico es de aproximadamente 2 / 100.000 en Adultos y 6.1 / 100.000 en niños menores de 5 años. Puede ser esporádico o presentarse como un brote. Ocurre en todo el mundo. Pero es el más ampliamente reportado en países menos desarrollados. Algunos estudios indican que las poblaciones rurales están en mayor riesgo que las poblaciones urbanas, la incidencia es más alta en los meses más cálidos, alcanzando un máximo desde junio hasta septiembre.(6)

En México, son pocos los informes de SHU o colitis hemorrágica en asociación con *E. coli* O157: H7, la razón de esta falta de *E. coli* O157: H7 ha sido explicada por encontrar anticuerpos contra el lipopolisacárido O157 en hasta 69% de suero y muestras de leche materna de mexicanos (7).

Se cree que la incidencia anual de SHU es de 2 por millón para adultos y 3.3 por millón en menores de edad de 18 años. El SHUa ocurre a cualquier edad, desde el período neonatal a la edad adulta. Aparece ligeramente más frecuente en la edad pediátrica que en la adulta (aproximadamente 60 y 40%, respectivamente.) (8)

1.2 TIPOS DE SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

En el lenguaje médico común el nombre de SHU diarrea positivo o SHU típico describe la forma más frecuente en niños, debido al daño provocado por la toxina de Shiga y sus variantes. Es producida por la bacteria *Escherichia Coli*, principalmente la cepa 0157:H7 o *Shigella*. (9)

La denominación de SHU atípico, se ha utilizado para describir cualquier SHU, no debido a infección gastrointestinal.

- Infecciones circunstanciales: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Bacterioides*, Citomegalovirus, Cocksackie virus, influenza, Epstein Barr, rotavirus, VIH, Parvovirus B19, etc. (10,11)
- Forma genética: herencia autosómica recesiva y formas dominantes.
- Asociado con drogas: anticonceptivos orales, ciclosporina A. (12)
- Durante el embarazo, pos trasplante de médula y riñón, asociado con glomerulopatías y procesos malignos.
- Formas recurrentes esporádicas autosómicas recesivas o dominantes.

1.3 FISIOPATOLOGÍA

1.3.1 SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO TÍPICO

Conocido también como diarrea positivo (SHU D+) haciendo referencia a la infección por bacterias productoras de shigatoxina, como *Escherichia Coli* enterohemorrágica o *Shigella dysenteriae*. El término D+ ha perdido validez debido a que el SHU atípico es desencadenado también por episodios diarreicos de etiologías distintas en el 25-30% de los casos.

La *shigatoxina* producida por *E. coli* fue descrita inicialmente como una verotoxina que ocasionaba disentería desde hace 30 años. Actualmente, se sabe que la *E. coli enterohemorrágica* es un subgrupo de la *E. coli* productora de shigatoxina, siendo el serotipo O157:H7 el principal causante, aunque se han documentado otros serotipos en diferentes epidemias alrededor del mundo, como O104:H4, O26:H11, O145: H28, O103:H2 y O111:H8.

La *E. coli* productora de shigatoxina se caracteriza por expresar dos tipos de proteínas (Stx1 y Stx2) y sus variantes, las cuales están compuestas por una subunidad A con actividad N-glicosidasa y cinco subunidades B que se encargan de unirla a su receptor, llamado globotriaosilceramida (Gb3), el cual es un receptor de superficie glicopeptídico. Ambas son idénticas en su secuencia en un 60%, pero la bacterias productoras de shigatoxina es epidemiológicamente más virulenta y relevante. Adicionalmente, posee el *gen eae*, que le confiere la capacidad de adherirse a la mucosa intestinal. Esta bacteria se adquiere por medio del consumo de alimentos contaminados con heces de animales y carnes poco cocidas, especialmente de ganado vacuno y bovino. Por otro lado, los derivados lácteos, leche no pasteurizada, agua no clorada, frutas y verduras como lechuga, espinaca, manzana, son fuentes de infección ampliamente documentadas. La transmisión por contacto directo con animales, persona a persona y de madre a hijo es posible, aunque poco frecuente. Después de la ingestión, el período de incubación es de 1 a 10 días, tiempo en el cual la bacterias productoras de shigatoxina es liberada en el tracto gastrointestinal, donde altera al enterocito por la liberación de IL-8 y otras citoquinas pro inflamatorias que atraen neutrófilos y macrófagos al sitio de infección, causando diarrea sanguinolenta profusa característica de esta patología. Posteriormente, es traslocada a la circulación sistémica a través del epitelio intestinal e introducida en las células susceptibles al unirse al Gb3, encargado de dirigir la bacterias productoras de shigatoxina al endotelio del capilar glomerular, donde causa lesión vascular por medio de la inhibición de la síntesis proteica, daño endotelial, apoptosis, incremento de la respuesta inflamatoria y activación

trombocítica. El grado de expresión de Gb3 en las células endoteliales de los diferentes lechos vasculares explica la gran variabilidad de la sensibilidad. (13)

1.3.2 SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

Se incluye en este subgrupo a los casos relacionados con alteración en la regulación de la vía alterna del complemento.

El sistema del complemento consiste en proteínas unidas a membranas y circulantes que protegen contra microorganismos, haciendo parte de la inmunidad innata. Las tres vías de activación (clásica, lectina y alterna) producen proteasas llamadas C3 y C5 convertasa, las cuales dividen el C3 y C5, respectivamente, para formar el complejo de ataque de membrana (C5-C9). La hidrólisis espontánea de C3 en el plasma activa la vía alterna, llevando al depósito de C3b en todas las superficies celulares expuestas. En condiciones normales, esta activación es controlada por reguladores solubles y/o los anclados a las membranas, para inactivar el C3b (iC3b) y disociar los multicomponentes C3 y C5 conversata, ya que, sin esta regulación, se amplifican las señales de forma exponencial con activación persistente de la cascada del complemento y el subsecuente daño de los órganos. Es importante tener en cuenta que la C3 conversata de la vía clásica y de las lectinas está formada por fragmentos C2 y C4, pero el de la vía alterna incluye C3 pero no C4, por lo tanto, valores séricos de C3 bajo con C4 normal en paciente con SHU atípico indica activación de la vía alterna. A la fecha se han documentado una o más anomalías genéticas o adquiridas en el sistema de complemento en cerca del 60% de los pacientes con SHU atípico, siendo más frecuente la mutación en el factor H, factor I y proteína cofactor de membrana (MCP), así como la detección de anticuerpos contra proteínas del complemento en el 5-6% de los casos. Estas alteraciones genéticas conllevan la activación no controlada de la vía alterna del complemento, generando sobreproducción de complejo de ataque de membrana, la cual causa muerte de células endoteliales, edema, incrementando las sustancias protrombóticas en el área subendotelial, activación del sistema de coagulación y depósitos de fibrinas. Adicionalmente, hay sobreproducción simultánea de una fuerte anafilotoxina (C5a) que causa quimiotaxis, activación leucocitaria y endotelial,

aumento de la permeabilidad vascular, fragmentación celular, inflamación y trombosis, resultando en obstrucción microvascular principalmente en el riñón y sistema nervioso central (14).

1.4 HISTOPATOLOGÍA

Las paredes capilar glomerular están engrosadas debido al edema subendotelial, muchas veces dando un aspecto de doble contorno (por la separación del endotelio de la MBG o por neoformación de otra "MBG" entre la célula endotelial y la MBG verdadera), entre estas dos puede haber unas células mesangial interpuesta. En la luz del capilar hay microtrombos de fibrina y plaquetas con eritrocitos atrapados y fragmentados. Estos trombos pueden llenar completamente el capilar o pueden adherirse a la pared sin ocluir por completo su luz. Cuando hay lesiones vasculares severas el glomérulo se ve distendido con marcada congestión "parálisis glomerular", en casos aún más severos habrá franca necrosis del penacho. En ocasiones se ven acúmulos de polimorfos nucleares. El mesangio está ensanchado en algunos casos y con aspecto edematizado o apariencia fibrilar, sin hiper celularidad. Podemos ver también mesangiólisis, caracterizada por pérdida de la matriz y células mesangiales, con capilares que parecen sueltos y dilatados. En pocos casos se encuentra proliferación extracapilar (semilunas). En casos de lesiones vasculares severas podemos ver glomérulos con cambios isquémicos.

En lesiones avanzadas (o crónicas) vemos incremento de la matriz mesangial (esclerosis mesangial), con paredes capilares engrosadas y doble contorno; o podemos ver cambios isquémicos en capilares y arteriolas. El doble contorno puede persistir por varios años, pero, en general, los glomérulos no presentan características similares a la GN membranoproliferativa. Ya que no suele haber hiper celularidad notoria. En casos de microangiopatía trombótica asociada a enfermedades por complejos inmunes, como lupus, encontraremos hiper celularidad glomerular y doble contorno, que se puede confundir fácilmente con una GN membranoproliferativa tipo I idiopática.

1.5 CLÍNICA

El inicio del cuadro clínico suele ser abrupto, aunque en un 20 % de los pacientes puede ser insidioso (semanas o meses) con anemia hemolítica subclínica, trombocitopenia fluctuante y función renal conservada. El cuadro se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica microangiopática no autoinmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda oligúrica.

Se caracteriza por hematuria macro o microscópica, proteinuria e insuficiencia renal aguda con oligoanuria. La presencia de hipertensión arterial sistémica, por sobrecarga de volumen o por lesión vascular, es frecuente.

1.6 DIAGNOSTICO

El reconocimiento clínico de una MAT, implica documentación de los principales criterios de laboratorio que son: anemia hemolítica microangiopática, esquistocitos en frotis de sangre periférica, LDH elevada, haptoglobina baja, bilirrubina indirecta y una disminución en la hemoglobina basal acompañada por trombocitopenia.

1.7 TRATAMIENTO

El tratamiento del SHU debe contemplar 2 estrategias distintas: por una parte medidas terapéuticas de soporte encaminadas a controlar las consecuencias del SHU (insuficiencia renal aguda, hipertensión arterial, anemia, trombocitopenia, etc.) y el tratamiento específico; para frenar y revertir la MAT.

Terapia plasmática: Las 2 modalidades de terapia plasmática son la infusión de plasma y el recambio plasmático. La Infusión del Plasma consiste en administrar al paciente plasma fresco congelado, aportando reguladores del complemento funcionales. En el Recambio Plasmático se reemplaza el plasma del paciente por plasma fresco, por lo cual no solamente se administran dosis elevadas de proteínas reguladoras del complemento, sino que también se eliminan los inhibidores solubles del complemento disfuncionales endógenos, con menor riesgo de sobrecarga de volumen. Además, en el Recambio Plasmático se depuran también los anticuerpos anti-FH y los posibles factores inflamatorios/trombogénicos que participan en el

daño endotelial y en la hiperagregación plaquetaria. Clásicamente, el tratamiento de elección recomendado en los episodios de SHU consistía en la instauración precoz e intensiva de RP a volúmenes elevados en frecuencia variable según la actividad de la enfermedad. Las IP suelen ser ineficaces excepto en los escasos pacientes con déficit completo de FH (los niveles circulantes de las proteínas del complemento son normales en la mayor parte de los pacientes). En general, la TP no se considera eficaz en pacientes con mutaciones aisladas de MCP, ya que esta es una proteína no circulante anclada a la membrana celular, observándose que prácticamente la totalidad de estos pacientes remiten tras un episodio de SHU independientemente del uso de TP

Eculizumab: Es un anticuerpo IgG2/4 kappa monoclonal humanizado que se une a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, bloqueando su escisión a C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal (complejo de ataque de membrana). En el SHU, la desregulación de la vía alternativa del complemento conlleva una activación incontrolada de C5 que provoca daño en estructuras propias mediante la formación del complejo de ataque de membrana. El bloqueo de la vía terminal del complemento con Eculizumab reduce rápida y sostenidamente este proceso. En la mayoría de los casos publicados de pacientes con SHU se ha observado una buena respuesta clínica al fármaco.

Gamma globulina: Diversos Informes y series de casos aportan evidencia contradictoria acerca de la utilidad de la administración de IgIV en el síndrome hemolítico-urémico 83,84, 89,93. En la mayoría de los casos (generalmente, enfermedad asociada a diarrea), el tratamiento de elección consiste en cuidados de apoyo. Por otra parte, se considera preferible el recambio plasmático a la administración de IgIV. (16)

2.- JUSTIFICACIÓN

El síndrome hemolítico urémico es una entidad clínica que se define por la tríada: anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal. Las lesiones histológicas del Síndrome Hemolítico Urémico, por biopsia renal, se caracterizan por la aparición de microangiopatía trombótica. Otras lesiones que se observan son: incremento de la matriz mesangial, paredes capilares engrosadas y con doble contorno; o cambios isquémicos, que se relacionan con la progresión hacia enfermedad renal crónica, teniendo peor pronóstico para la función renal.

En nuestro país al igual que la gran mayoría de los casos de Síndrome Hemolítico Urémico, está sub diagnosticado y no se tienen, datos epidemiológicos de esta patología. Por lo que es necesario un diagnóstico certero y oportuno, para incrementar las tasas de supervivencia en los pacientes con síndrome hemolítico urémico, preservando la función renal. Iniciando con la detección de las manifestaciones clínicas, para clínicas y posteriormente un análisis histopatológico de la biopsia renal, siendo este último de difícil obtención por la presencia de trombocitopenia. Por esta razón nos vemos interesados en realizar un estudio de reporte de casos, con el fin de describir las características histológicas de la biopsia renal, que presentan los afectados por esta enfermedad. Acompañándolas de su evolución clínica y para clínica. Esto nos permite tener una visión más amplia de la enfermedad en nuestra población y del riesgo de progresar a enfermedad renal crónica, para tomar medidas de prevención.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Describir las lesiones histológicas en biopsia renal de niños con Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 2006 - 2016.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una descripción detallada de las lesiones histológicas de pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico, en los casos expuestos en esta revisión
- Relacionar los hallazgos histológicos de la biopsia renal con la evolución clínica de la enfermedad.
- Relacionar los hallazgos histológicos con algunos factores pronósticos ya conocidos como DHL, Trombocitopenia y Anemia.

4.- MATERIALES Y MÉTODO

4.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en cual se van a identificar y describir los hallazgos histológicos en pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico que se les realizo biopsia renal en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo del 2006 al 2016

4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes menores de 18 años que presentaron Síndrome Hemolítico Urémico y se realizó biopsia renal en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo del 2006 al 2016

4.3 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La información será recolectada a partir de las historias clínicas con diagnostico confirmatorio de Síndrome Hemolítico Urémico que cuenten con biopsia renal realizada en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo del 2006 al 2016.

Siendo agrupadas en diferentes categorías donde se incluirán variables clínicas e histopatológicas

5. DEFINICIÓN DE CASOS

- La definición del caso para el Síndrome Hemolítico Urémico se define por la tríada: anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal.
- No se realizara distinción entre síndrome hemolítico urémico típico y atípico.
- Se requerirá que dentro del abordaje se haya realizado biopsia renal

6.- ANÁLISIS DE CASOS

Se realizaran cuadros de resumen para describir las características clínicas e histopatológicas

Los resultados del trabajo se reportan en una tabla agrupada por categorías clínicas, paraclínicas en orden decreciente por frecuencia de aparición, expresando el número total de pacientes en el que se constató cada manifestación, y el porcentaje total que eso representa. Las características histopatológicas se agruparan en una tabla, por compartimentos histológicos (glomérulos, túbulos e intersticio y arteriolas), se expresa el número total y el porcentaje de casos. De acuerdo a estos datos se describirán las diversas expresiones clínicas e histopatológicas en biopsia renal, que prevalecen en el Instituto Nacional de Pediatría.

7.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio propuesto no acarrea problemas éticos debido a que ningún paciente ha sido sometido a procesos experimentales. La información de los participantes será confidencial y los resultados serán utilizados para conocer la distribución de los hallazgos clínicos, paraclínicos e histopatológicos más comunes en nuestra población

8.-RESULTADOS

Se presentan 10 casos de Síndrome Hemolítico Urémico con una media de edad de 1.5 años al diagnóstico, con predominio de género masculino 80%. Los cuales cursaron al inicio de la enfermedad con manifestaciones clínicas como diarrea, vomito, fiebre, edema, hipertensión arterial sistémica, anuria y manifestaciones neurológica. Con manifestaciones paraclínicas: anemia hemolítica, trombocitopenia, hematuria, proteinuria e insuficiencia renal. Requiriendo tratamiento sustitutivo renal con diálisis peritoneal el 30% y hemodiálisis el 20%. Se inició tratamiento convencional con transfusión de plasma en el 60%, de estos 40 % requirió plasmaféresis, y uno requirió eculizimab. A continuación se describen los hallazgos histopatológicos en la biopsia renal, que se pueden relacionar con su evolución clínica.

Al inicio de la enfermedad con un promedio de creatinina de 2.85 mg/dl, requiriendo el 50 % tratamiento sustitutivo de la función renal. Hasta el momento ninguno se encuentra en diálisis peritoneal o hemodiálisis, recuperando función renal con un promedio de creatinina sérica de 0.53 mg/dl. Sólo un paciente, actualmente tiene creatinina 1.2 mg/dl, en el que se observó necrosis fibrinoide.

La mayoría de nuestros pacientes tuvieron adecuada evolución clínica, con adecuada respuesta al tratamiento y recuperación de la función renal. Solo el paciente con necrosis fibrinoide evolucionó a ERC a pesar del tratamiento.

Tabla 1.DATOS CLINICOS ENCONTRADOS EN LOS 10 PACIENTES CON SHU

SIGNOS	CASOS	PORCENTAJE
ANURIA	9/10	90%
HIPERTENSION	8/10	80%
FIEBRE	8/10	80%
DIARREA	7/10	70%
EDEMA	6/10	60%
VOMITO	4/10	40%
INFECCIONES RESPIRATORIAS	4/10	40%
DATOS NEUROLOGICOS	2/10	20%

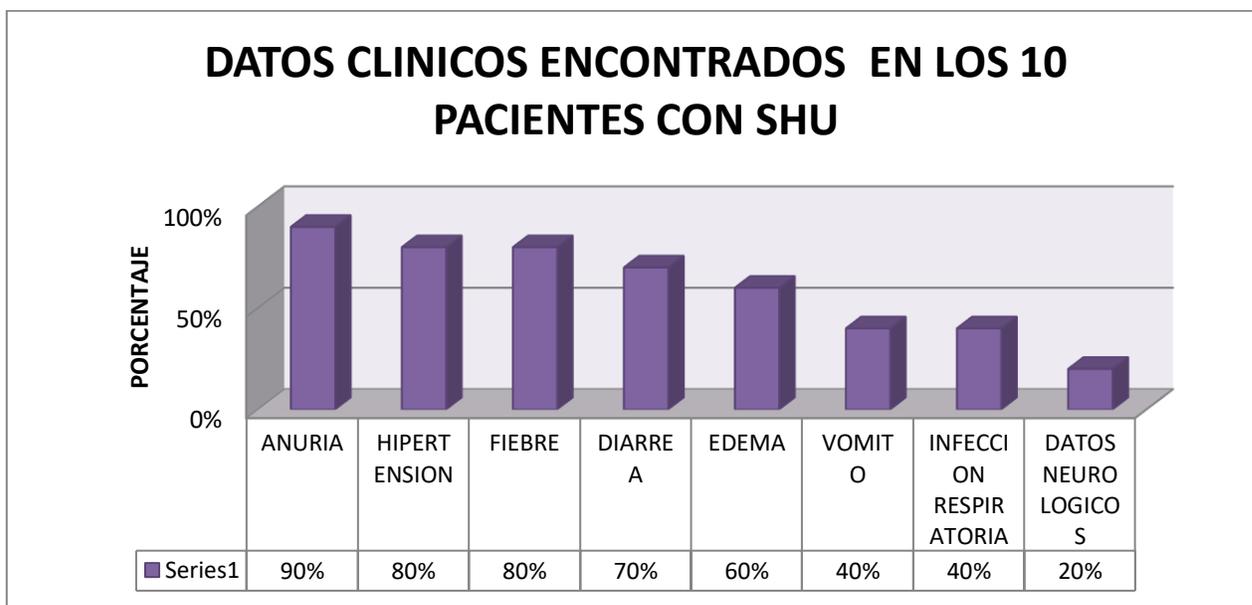


Tabla 2.DATOS PARACLINICOS ENCONTRADOS EN LOS 10 PACIENTES CON SHU AL INICIO DE LA ENFERMEDAD Y ACTUALMENTE

LABORATORIO	VALOR PROMEDIO AL INICIO	VALOR PROMEDIO ACTUAL
HEMOGLOBINA	6.5 mg/dl	12.5 mg/dl
PLAQUETAS	23 mil	245 mil
DHL	1560 mg	234 mg
CREATININA	2.8 mg/dl	0.53 mg

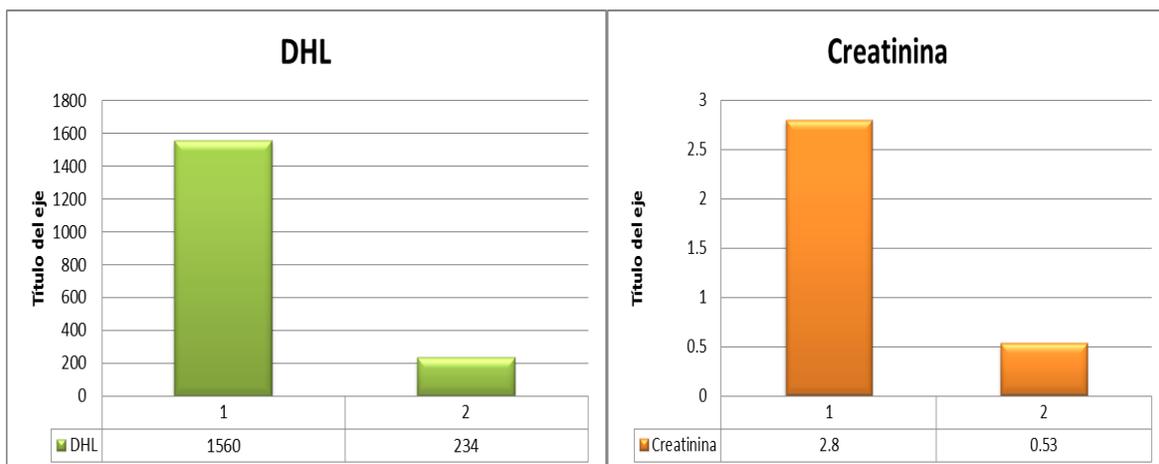
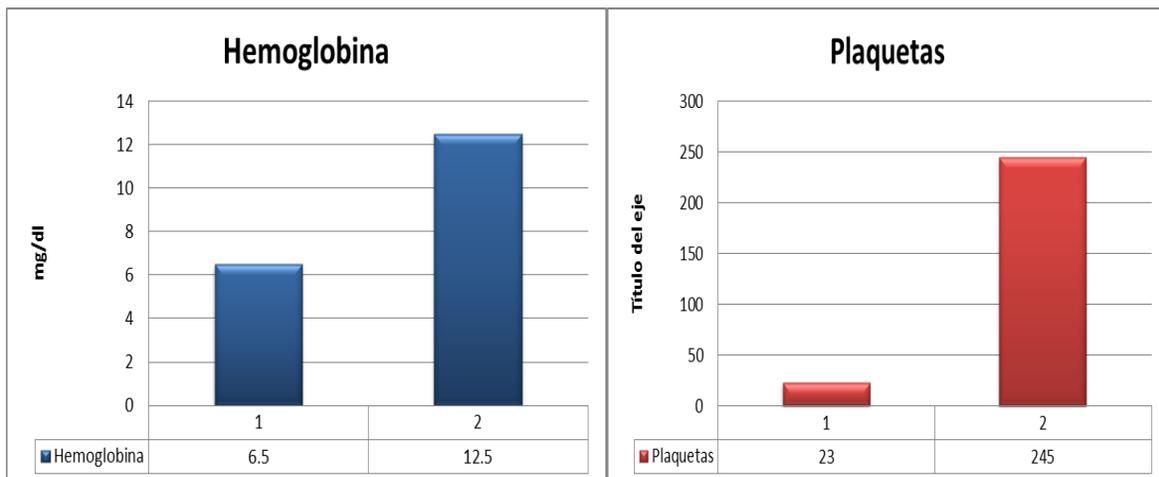


Tabla 3.DATOS HISTOLOGICOS ENCONTRADOS EN LOS 10 PACIENTES CON SHU

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS	Numero	Porcentaje
GLOMERULOS		
1. Edema endotelial y congestión glomerular		
a) Mesangiolisis		
b) Hiper celularidad mesangial		
2. Trombos (hialinos y hemáticos)		
A) Colapso isquémico		
3. Necrosis glomerular, a menudo con necrosis fibrinoide en arteriolas hiliares		
I) Detritus apoptocitos y eritrocitos fragmentados en focos de necrosis fibrinoide		
II) Infiltración glomerular de neutrófilos		
4. Membrana basal duplicada		
5. Esclerosis segmentaria global		
TUBULOS E INTERSTICIO		
1. Lesione tubular aguda con epitelio simplificado y atipia nuclear reactiva		
2. Necrosis cortical e infartos en casos graves		
3. Edema intersticial		
4. Infiltración de Neutrófilos		
5. Fibrosis intersticial		
6. Atrofia tubular		
7. Infiltrado de leucocitos mononucleares		
ARTERIOLAS		
1. Necrosis fibrinoide		
2. Trombosis en arteriolas		
a) Poco o nada de inflamación		
3. Edema endotelial, arteriolar y cambios mucoides en la íntima (azul alciano)		
4. Trombos de fibrina arteriolas (en el hileo y arterias interlobares)		

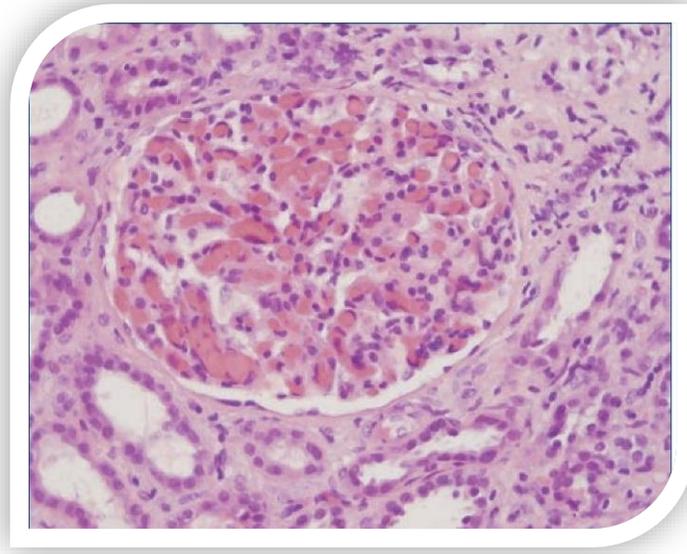


Figura 1. Síndrome Hemolítico Urémico

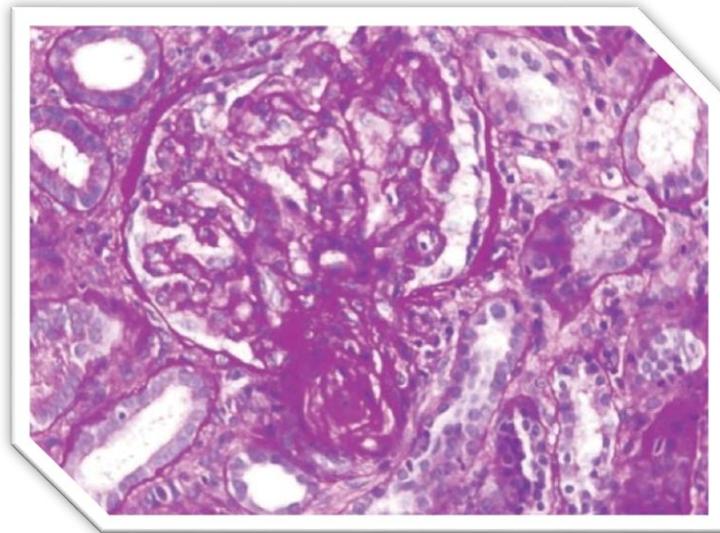


Figura 2. Síndrome Hemolítico Urémico

9. DISCUSIÓN.

El daño renal padecido en la infancia, secundario al Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), puede condicionar el pronóstico renal a largo plazo.

Todos nuestros pacientes con cuadro clínico de Síndrome Urémico Hemolítico presentaron cambios histológicos asociados a Microangiopatía Trombótica.

A pesar del grado de afectación histológica observada en las biopsias renales, la respuesta al tratamiento convencional fue la esperada con recuperación de la función renal.

Solo 1 paciente presentó un comportamiento atípico con recaída del cuadro requiriendo el uso de Eculizumab.

Se ha descrito que el 25% de los pacientes con SHU presentan secuelas renales a largo plazo. La gravedad de la enfermedad en la etapa aguda, en particular los síntomas del sistema nervioso central y la necesidad de diálisis, está fuertemente asociados con un peor pronóstico a largo plazo.

En nuestros pacientes la presencia de secuelas, se asocia a que el 20% se encuentra con proteinuria residual y el 30% con hematuria intermitente.

Sugerimos que el seguimiento de la función renal del paciente se complementa con DHL y biometría hemática (cifra de plaquetas y Hb)

Se sugiere realización de biopsia renal de seguimiento de acuerdo al comportamiento clínico y a la presencia de secuelas.

Con la documentación de Microangiopatía Trombótica a nivel renal se sugiere la búsqueda de datos clínicos que sugieran Microangiopatía Trombótica en sistema nervioso Central.

10. REFERENCIAS

1. Y. Fujimura, M. Matsumoto Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008 *Intern Med.*, 49 (2010)
2. J.N. George, R.S. Charania Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia *Semin Thromb Hemost.*, 39 (2013), pp. 153-160 pp. 7-15
3. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60
4. Noris M, Remuzzi G (2009) Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676–1687
5. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin. Immunopathol.* 2014; 399–420
- 6.- Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM (1995) *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 333: 364–368
- 7.- Navarro A, Eslava C, Hernandez U, Navarro-Henze JL, Aviles M, Garcia-de la Torre G, Cravioto A (2003) Antibody responses to *Escherichia coli* O157 and other lipopolysaccharides in healthy children and adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 10:797–801

8.-Noris M, Caprioli J, Bresina E, Mossali C, Pianetti G, et al. Relative Role of genetic Complement abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clin J Am SocNephrol*. 2010;5(10):1844–59.

9.- Hogan MC, Gloor JM, Uhl JR et al. Two cases of non-O157:H7 Escherichia coli hemolytic uremic syndrome caused by urinary tract infection. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: E22.

10- Ramasubbu K, Mullick T, Koo A et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus in liver transplant recipients: a case based review. *Transpl Infect Dis* 2003; 5: 98-103.

11- Ardalan MR, Shoja MM, Tubbs RS, Jayne D. Parvovirus B19 microepidemic in renal transplant recipients with thrombotic microangiopathy and allograft vasculitis. *Exp Clin Transplant* 2008; 6: 137-43.

12- Oyen O, Strom EH, Midtvedt K et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in renal allograft recipients with thrombotic microangiopathy/hemolytic uremic syndrome. *Am J Transplant* 2006; 6: 412-18.

13.-Petruzzello-Pellegrini TN, Moslemi-Naeini M, Marsden PA. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Virulence* 2013;4(6):556-63.

14.- Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012;41(3 Pt 2):e115-35.

15.-M. Scully, T. Goodship How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome *Br J Haematol.*, 164 (2014), pp. 759-766

16.- Diamond JR. Hemolytic uremic syndrome/ thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/ TTP) complicating adult disease: remission induced with Still's intravenous immunoglobulin G. *J Nephrol* 1997;10:253-7.