

Una niña de 4 años con gastroenteritis, anemia, trombocitopenia y hematuria

Kristina N. Carswell,¹ Wafi Bibars,² Saad Mir,³ Neil Harris,² y Michele N. Lossius^{1*}

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una niña de 4 años anteriormente saludable se presentó con antecedentes de 2 días de intensas náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas comenzaron con dolor abdominal difuso seguido de episodios alternados de vómitos y diarrea no hemorrágica. No se informó contacto con enfermos, viajes recientes, campamentos ni consumo de agua o alimentos poco usuales. El primer día de los síntomas, su médico de cabecera diagnosticó gastroenteritis viral y los coprocultivos se enviaron a un laboratorio externo. Al día siguiente, aumentó la frecuencia de los vómitos y la diarrea comenzó a presentar manchas de sangre y mucosidad. Se llevó a la paciente a un hospital donde se le realizó un hemograma completo que demostró una cifra de leucocitos de 22 500/ml (intervalo de referencia 5.5–15.5 × 1000/ml) con 89% neutrófilos y 7% bandas. Un análisis de orina demostró cetonas positivas de 150 mg/dl (valor de referencia, negativo) y una gravedad específica de 1.030 (intervalo de referencia 1.005–1.030). Luego, se la trasladó a nuestro hospital para el tratamiento de la neutrofilia y deshidratación. Al momento del ingreso, su temperatura era de 38.7 °C pero no presentaba otras constantes vitales o resultados de exploración clínica destacados. Se le administraron líquidos intravenosos. Se obtuvieron coprocultivos para bacterias, toxina Shiga, huevos y parásitos. El análisis de orina demostró proteína positiva de 300 mg/dl de proteína (valor de referencia, negativo) y 4 eritrocitos por campo de gran aumento (valor de referencia, negativo). Al segundo día del ingreso, la orina de la paciente presentaba una coloración morada. La repetición de los análisis clínicos en ese momento demostró un nivel de creatinina de 1.10 mg/dl (97.2 μmol/l) (intervalo de refe-

PREGUNTAS PARA CONSIDERAR

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable teniendo en cuenta el cuadro clínico?
2. ¿Qué análisis clínicos o imágenes radiológicas se necesitan para realizar el diagnóstico apropiado?
3. ¿Qué organismos están involucrados habitualmente en esta enfermedad?
4. ¿Cuál es la evolución clínica esperada de esta enfermedad?

rencia, 0.03–0.7 mg/dl), nitrógeno ureico (BUN)⁴ de 26 mg/dl (9.3 mmol/l) (intervalo de referencia, 6–20 mg/dl), hematocrito de 30.7% (intervalo de referencia, 34.0%–40.0%) y cifra de trombocitos de 28 000/ml (intervalo de referencia, 150–450 × 1000/ml). Su frotis de sangre se muestra en la Fig. 1. Durante el ingreso hospitalario, siguió demostrando anemia y trombocitopenia. Los resultados de patógenos de sus coprocultivos (y hemocultivos) enviados al momento del ingreso fueron negativos.

Los esferocitos y esquistocitos se indican con flechas.

ANÁLISIS

El síndrome urémico hemolítico (SUH) está definido por una tríada de anemia hemolítica microangiopática (caracterizada por esquistocitos y células en casco, como se muestra en la Fig. 1), trombocitopenia y disfunción renal. Es la causa principal de la insuficiencia renal adquirida en niños en los EE. UU. En casi todos los casos de SUH diagnosticados existe una enfermedad diarrea previa, que define el SUH típico. Los patógenos más comunes que causan el SUH son la *Escherichia coli* (específicamente O157:H7 productora de toxinas, junto con otras cepas de *E. coli*), seguida de *Sigella* y, finalmente, una variedad de otras causas bacterianas menos comunes. Si la enfermedad no está precedida por un pródomo diarreaico, se considera un SUH atípico.

¹ Department of Pediatrics (Departamento de Pediatría) y; ² Department of Pathology, Immunology, and Laboratory Medicine (Departamento de Patología, Inmunología y Medicina de Laboratorio), University of Florida College of Medicine, (Universidad de Florida, Facultad de Medicina), Gainesville, FL.; ³ University of Florida College of Medicine (Universidad de Florida, Facultad de Medicina), Gainesville, FL.

* Dirigir correspondencia para estos autores a: P. O. Box 100296, Gainesville, FL 32610. Fax 352-276-5265; correo electrónico: lossimn@pediatrics.ufl.edu.

Recibido para la publicación el 13 de agosto de 2012; aceptado para la publicación el 3 de enero de 2013.

DOI: 10.1373/clinchem.2012.194720

⁴ Abreviaturas no estándar: BUN, nitrógeno ureico; SUH, síndrome urémico hemolítico; SNC, sistema nervioso central.

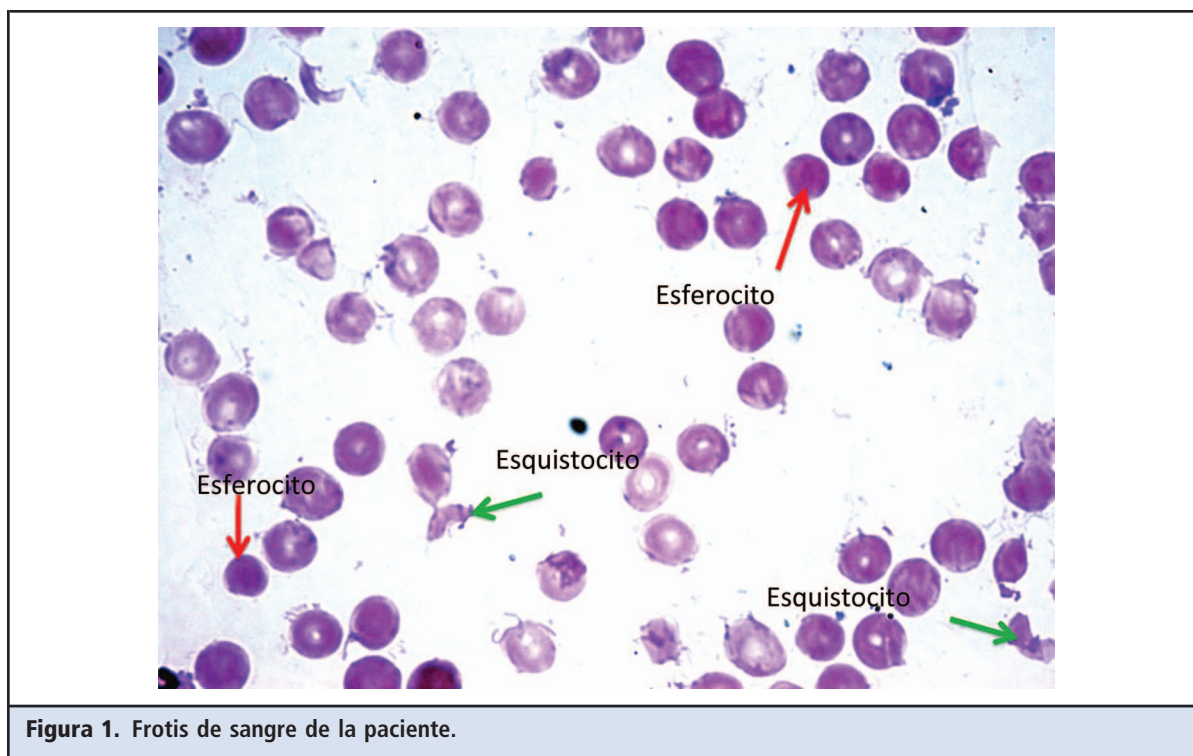


Figura 1. Frotis de sangre de la paciente.

El SUH se presenta con mayor frecuencia en niños pequeños en edad escolar. En el SUH típico, la aparición de complicaciones ocurre a los 3 a 7 días (pero pueden ser hasta 14 días) después de la aparición de los síntomas de gastroenteritis. Estos síntomas intestinales pueden ser lo suficientemente graves para ocasionar la hospitalización en forma secundaria a la deshidratación o autolimitantes con solo síntomas leves. La oliguria causada por daño renal puede pasarse por alto en la primera etapa de la enfermedad pero se puede considerar relacionada con la deshidratación debido a las pérdidas ocasionadas por la diarrea persistente o la ingesta oral deficiente.

La anemia hemolítica microangiopática es una de las manifestaciones principales que definen el SUH. Se caracteriza por una prueba de Coombs negativa a pesar de que los valores continuos de la hemólisis y hemoglobina son generalmente de <8 g/dl. El frotis de sangre periférica puede mostrar hasta un 10% de esquistocitos, junto con células en casco, que se producen debido a daños en la capa endotelial de pequeños vasos, lo que genera acumulación de fibrina y agregación plaquetaria. Como resultado, a medida que los eritrocitos se desplazan por esos vasos, se dañan y fragmentan, lo que ocasiona hemólisis intravascular. Una mayor concentración de lactato deshidrogenasa es el índice más sensible de la hemólisis persistente. Otros hallazgos incluyen un aumento de bilirrubina indi-

recta, reticulocitosis y una marcada reducción en la haptoglobina.

La trombocitopenia es otro componente de la tríada. Las cifras de trombocitos se encuentran por debajo de $140 \times 10^3/\text{ml}$ pero habitualmente se mantienen por encima de $40 \times 10^3/\text{ml}$ y normalmente no conducen a un sangrado considerable en términos clínicos. Los resultados de los estudios de coagulación habitualmente se encuentran dentro de los intervalos de referencia.

El diagnóstico se realiza por la evidencia de la anemia hemolítica microangiopática (anemia, trombocitopenia y esquistocitos/células en casco observados en el frotis de sangre) con cierta evidencia de insuficiencia renal. Si bien la anemia hemolítica puede ser grave, habitualmente no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad renal. En el SUH típico, puede obtenerse un coprocultivo para aislar las causas más comunes del SUH. La *E. coli* O157:H7 debe cultivarse mediante el agar MacConkey dado que esta cepa particular no fermenta sorbitol. Si bien la leucocitosis se presenta con frecuencia, su ausencia no descarta la enfermedad. El análisis de orina con frecuencia mostrará hematuria microscópica y una cantidad reducida de proteinuria. También pueden observarse cetonas en forma secundaria al estado catabólico de la enfermedad general. La afectación renal puede ser leve con solo ligeros in-

PUNTOS PARA RECORDAR

- El SUH conduce a la anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y nefropatía.
- El SUH con frecuencia se asocia con una enfermedad diarreica prodrómica.
- La *Escherichia coli* es la causa más frecuente del SUH típico.
- Los datos de laboratorio pueden incluir datos de análisis de orina anormales (proteinuria, hematuria o cilindros), esquistocitos en el frotis de sangre, anemia, trombocitopenia, incremento en BUN y creatinina, hipervolemia, y resultados del estudio de coagulación dentro de los intervalos de referencia.
- El SUH puede afectar varios sistemas de órganos, que incluyen el sistema renal, nervioso, gastrointestinal, hematológico, endocrino, de la piel y cardiovascular.

crementos de BUN y creatinina hasta insuficiencia renal por anuria grave y aguda que requiere diálisis.

Las complicaciones del SUH incluyen anemia grave por anemia hemolítica microangiopática, hipervolemia e hipertensión por anuria u oliguria, hipopotasemia por hemólisis de eritrocitos en combinación con insuficiencia renal y varias otras alteraciones electrolíticas. Pueden presentarse insuficiencia cardíaca y arritmias en forma secundaria a la anemia grave y la hipervolemia o hipovolemia. Los pacientes también pueden exhibir intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus pasajera durante la fase aguda del SUH debido a un nivel de insulina en suero inadecuadamente bajo. Varios pacientes presentarán cierto tipo de enfermedad del sistema nervioso central (SNC), que incluyen irritabilidad, letargo y otros síntomas encefalopáticos leves no especificados. La afectación grave del SNC es poco frecuente, solo afecta un 15% al 20% de los niños con SUH comprobado. Los síntomas del SUH son el resultado de la isquemia focal del sistema nervioso por la afectación microvascular, que se compara con la nefropatía. Hasta el 50% de los pacientes con SUH típico desarrollarán insuficiencia renal oligúrica y requerirán diálisis durante la fase aguda pero el pronóstico para la recuperación de la función renal es generalmente favorable.

El tratamiento es generalmente complementario y se presta considerable atención a la supervisión de complicaciones y control del estado de hidratación. Es posible que se requieran transfusiones de concentrados de eritrocitos para los pacientes con anemia sintomática grave (p. ej., hematocritos <18%). El médico debe evitar las transfusiones de plaquetas cuando sea

posible ya que la hemólisis continua usará las plaquetas y teóricamente puede empeorar la evolución clínica. El tratamiento antiplaquetario, fibrinolítico y de anticoagulación está contraindicado debido al mayor riesgo de hemorragia grave. El tratamiento antibiótico puede agravar el proceso de la enfermedad al aumentar la liberación de toxinas y; por lo tanto, no se recomienda. Es posible que el paciente necesite realizarse diálisis. La diálisis se reserva para los pacientes con BUN >80 mg/dl (>28.6 mmol/l). La mayoría de los pacientes con SUH típico no presentan secuelas a largo plazo.

Al realizar la revisión de los cultivos de nuestra paciente enviados del consultorio del pediatra de cabecera antes del ingreso de esta a nuestro centro, hallamos que el coprocultivo original de la paciente presentaba *E. coli* O157:H7 con resultados positivos de toxina Shiga, lo que confirmó nuestro diagnóstico de SUH típico.

Contribuciones de los autores: Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: Ningún autor declaró ningún conflicto de interés posible.

Referencias

1. Gould LH, Bopp C, Strockbine N, Atkinson R, Baselski V, Body B y cols. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. (Centros para el control y la prevención de enfermedades. Recomendaciones para el diagnóstico de infecciones por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga por parte de laboratorios clínicos). *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1–14.
2. Desch K, Motto D. Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome? (¿Existe una fisiopatología común para el síndrome urémico hemolítico y la púrpura trombótica trombocitopénica?). *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2457–60.
3. Fiorino EK, Raffaelli RM. Hemolytic-uremic syndrome. (Síndrome urémico hemolítico). *Pediatr Rev* 2006;27:398–9.
4. Elliot EJ, Robins-Browne RM. Hemolytic uremic syndrome. (Síndrome urémico hemolítico). *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2005;35:310–30.
5. Keir L, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. (Progresos en nuestra comprensión de la patogénesis de la microangiopatía trombótica glomerular). *Pediatr Nephrol* 2011;26:523–33.
6. Ruggenenti P, Remuzzi G. Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathies. (Fisiopatología y tratamiento de las microangiopatías trombóticas). *J Nephrol* 1998;11:300–10.
7. Karch H, Bitzan M, Pietsch R, Stenger KO, von Wulffen H, Heesemann J y cols. Purified verotoxins of *Escherichia coli* O157:H7 decrease prostacyclin synthesis by endothelial cells. (Las verotoxinas de *Escherichia coli* O157:H7 purificadas reducen la síntesis de prostaciclina mediante células endoteliales). *Microb Pathog* 1988;5:215–21.

8. Aihara Y, Nakamura T, Unayama T, Yoshida Y, Yokota S. Usefulness of serum fibrinogen degradation product-E in sporadic cases of classical hemolytic uremic syndrome. (Utilidad del producto E de la degradación fibrinógena en suero en casos esporádicos de síndrome urémico hemolítico típico). *Pediatr Int* 2000;42:523-7.
9. Richardson SE, Karmali MA, Becker LE, Smith CR. The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections. (La histopatología del síndrome urémico hemolítico relacionado con infecciones por *Escherichia coli* productora de verocitotoxinas). *Hum Pathol* 1988;19:1102-8.
10. Barratt TM, Avner ED, Harmon WEMeyers KE, Kaplan BS. Hemolytic uremic syndrome. (Síndrome urémico hemolítico). En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric nephrology*. (Nefrología pediátrica). 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999;p 811-22.

Comentario

Carey-Ann D. Burnham^{1*}

La tríada de síntomas que concuerdan con el SUH está compuesta por la anemia hemolítica microangiopática, disfunción renal aguda y trombocitopenia. El SUH puede ser una consecuencia de la infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC),² también conocida como *E. coli* enterohemorrágica. Si bien varios serotipos de STEC pueden causar SUH, se lo asocia con mayor frecuencia a la *E. coli* O157:H7. Otros serotipos evolucionan al SUH con menor frecuencia pero pueden causar enfermedad esporádica o brotes, como la cepa O104:H4 que se asoció con el brote alemán reciente.

El SUH secundario a la infección por STEC está caracterizado por un pródomo de 3 días de diarrea no hemorrágica (con o sin vómitos), pero no se solicita atención médica habitualmente sino hasta el tercer día cuando la diarrea se vuelve hemorrágica. La evolución de la infección por STEC al SUH en adultos es relativamente poco frecuente pero aproximadamente del 10% al 15% de los niños con infección por STEC desarrol-

larán SUH. La edad promedio es a los 4 años, tal como la paciente en este caso.

Debe realizarse un coprocultivo a todos los niños con diarrea hemorrágica aguda. Las prácticas del coprocultivo varían ampliamente entre los laboratorios; por lo tanto, es muy importante que los médicos confirmen que el laboratorio realizará el cultivo de *E. coli* O157:H7 específicamente cuando se sospecha la presencia de SUH. El método de laboratorio más rápido y sensible para el aislamiento de la *E. coli* O157:H7 es cultivar la muestra en placas de agar selectivo, como el agar MacConkey con sorbitol (SMAC). La mayoría de las cepas de *E. coli* son huéspedes de comensal del fermento intestinal sorbitol, mientras que las cepas aisladas de *E. coli* O157:H7 no lo son. Los ensayos inmunológicos para la detección de la toxina Shiga se encuentran disponibles y en uso por parte de varios laboratorios. Si bien estos inmunoanálisis pueden ser análisis complementarios útiles, no son sustitutos del cultivo directo en placas de SMAC. Los datos demuestran de forma sistemática que aproximadamente el 10% de las cepas de *E. coli* O157:H7 no se detectarán si no se incluye SMAC.

¹ Department of Pathology & Immunology and Pediatrics, Washington University School of Medicine (Departamento de Patología e Inmunología y Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington), St. Louis, MO.

* Dirigir correspondencia para estos autores a: Washington University School of Medicine, Department of Pathology & Immunology, 660 S. Euclid Ave., Campus Box 8118, St. Louis, MO, 63110. Fax 314-454-2274; correo electrónico: cburnham@path.wustl.edu.

Recibido para la publicación el 10 de febrero de 2013; aceptado para la publicación el 25 de febrero de 2013.

DOI: 10.1373/clinchem.2013.202770

² Abreviaturas no estándar: STEC, *Escherichia coli* productora de la toxina Shiga; SMAC, agar MacConkey con sorbitol.

Contribuciones de los autores: *Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.*

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: *Ningún autor declaró ningún conflicto de interés posible.*

Comentario

Sheldon Campbell^{1,2*}

Los autores presentan un caso de SUH típico asociado con infección por una cepa de *E. coli* enterohemorrágica productora de toxina Shiga (EHEC). Hay varios puntos para destacar en este caso.

Primero, si bien la cepa de *E. coli* O:157 no fermentadora del sorbitol puede detectarse por cultivo, el cultivo en el agar MacConkey con sorbitol únicamente es insensible a la *E. coli* productora de toxina Shiga debido a la prevalencia de las cepas diferentes de O:157. Tanto la detección de toxinas con cualquiera de los diferentes inmunoanálisis como la detección de los genes de toxina Shiga con métodos moleculares proporcionarán una detección superior del amplio rango de cepas de EHEC.

Segundo, los laboratorios que detectan la toxina Shiga mediante métodos moleculares o antígenos también deberían realizar el cultivo en agar MacConkey o

MacConkey con sorbitol para recuperar las cepas para tipificación, lo que tiene una importancia principal en la salud pública y también puede ser útil en términos clínicos en algunos casos. No hay un medio específico para la detección de las cepas de EHEC diferentes de O:157, pero pueden proporcionarse las placas a los laboratorios de salud pública, que están equipados para el aislamiento y la tipificación de cepas de estos organismos.

Por último, es esencial que los laboratorios que realizan estas pruebas de las cepas productoras de toxina Shiga incluyan una declaración en el informe que indique que está contraindicado el tratamiento antibiótico de estas infecciones; como plantean los autores, el tratamiento antibiótico se asocia con una mayor liberación de toxinas y resultados clínicos menos eficientes.

¹ Department of Pathology and Laboratory Medicine (Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio), VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT.; ² Department of Laboratory Medicine, Yale School of Medicine (Departamento de Medicina de Laboratorio, Facultad de Medicina de Yale), New Haven, CT.

* Dirigir correspondencia para estos autores a: Pathology and Laboratory Medicine/113, West Haven, CT, 06516. Fax 203-937-3893; correo electrónico: sheldon.campbell@yale.edu.

Recibido para la publicación el 11 de junio de 2013; aceptado para la publicación el 14 de junio de 2013.

DOI: 10.1373/clinchem.2013.202788

Contribuciones de los autores: Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: Ningún autor declaró ningún conflicto de interés posible.