

Uma menina de 4 anos de idade com Gastroenterite, Anemia, Trombocitopenia e Hematúria

Kristina N. Carswell¹, Wafi Bibars², Saad Mir³, Neil Harris² and Michele N. Lossius^{1,*}

Afiliação dos Autores

¹ Department of Pediatrics and

² Department of Pathology, Immunology, and Laboratory Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL;

³ University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL.

* Endereço para correspondência do Autor: P.O. Box 100296, Gainesville, FL 32610. Fax 352-276-5265; e-mail lossimn@peds.ufl.edu.

DESCRIÇÃO DO CASO

Uma menina de 4 anos de idades previamente saudável, com história de 2 dias de intensa náusea, vômito e diarreia. Seus sintomas começaram com dor abdominal difusa, seguido por episódios de vômitos e diarreia sem sangue alternados. Não houve relatos de contatos com doentes, viagens recentes, camping, ou incomum consumo de comida ou água. No primeiro dia de sintomas, o seu médico de cuidados primários diagnosticou gastroenterite viral e culturas de fezes foram enviadas para um laboratório externo. No dia seguinte, os vômitos aumentaram em frequência e a diarreia ficou com estrias de sangue e muco. O paciente foi levado para um hospital regional, onde um hemograma revelou uma contagem de glóbulos brancos de 22 a 500 / mL (intervalo de referência, 5,5-15,5 × 1000 / mL) com 89% de neutrófilos e 7% bandas. Uma análise de urina revelou cetonas positivo de 150 mg / dL (valor de referência, negativa) e uma gravidade específica de 1,030 (intervalo de referência, 1,005-1,030). Ela foi então transferida para o nosso hospital para a gestão de neutrofilia e desidratação. Na admissão, sua temperatura era de 38,7 ° C, mas outros sinais vitais e os resultados do exame físico foram normais. Ela foi tratada com fluidos intravenosos. Culturas de fezes de bactérias, toxina shiga, óvulos e parasitas foram obtidos. O exame de urina mostrou proteína positivo de 300 mg / dL de proteína (valor de referência, negativo) e 4 hemácias por campo (valor de referência, negativos). No dia 2 de internação, o paciente passou a urinar colorido. Resultados de exames laboratoriais de repetição neste momento revelaram creatinina de 1,10 mg / dL (97,2 mmol / L)

(intervalo de referência, 0,03-0,7 mg / dL), a uréia (BUN) de 26 mg / dL (9,3 mmol / L) (intervalo de referência, 6-20 mg / dL), um hematócrito de 30,7% (intervalo de referência, 34,0% -40,0%), e uma contagem de plaquetas de 28000 / mL (intervalo de referência, 150-450 × 1000 / ml) . Seu esfregaço de sangue é mostrado na Fig. 1. Ela continuou a demonstrar anemia e trombocitopenia ao longo de sua internação. Suas culturas de fezes (e hemocultura) enviados na admissão foram negativos para patógenos.

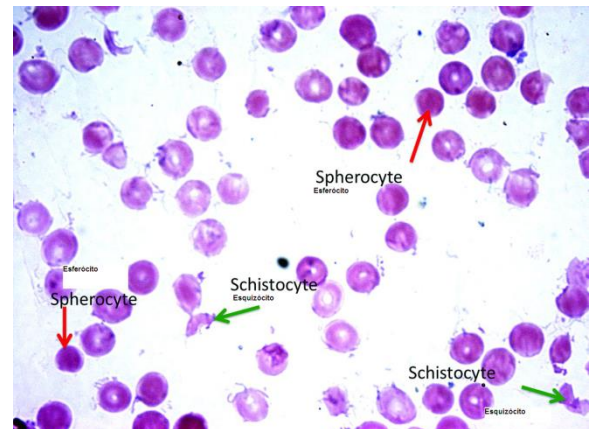


Fig. 1. Esfregaço sanguíneo da paciente. Esferócitos e Esquizócitos estão indicados por setas.

QUESTOES A CONSIDERAR

1. Qual diagnóstico é mais provável, tendo em conta a apresentação clínica?

2. Qual teste laboratorial ou diagnóstico radiológico de imagem são requeridos para realizar um diagnóstico apropriado?
3. Quais organismos são tipicamente implicados na doença?
4. Qual é o esperado curso clínico da doença?

DISCUSSÃO

Síndrome hemolítica uremica (HUS) é definida por uma tríade de anemia hemolítica microangiopática (caracterizado por esquistócitos e células do capacete, como mostrado na Fig. 1), trombocitopenia e disfunção renal. É uma das principais causas de insuficiência renal adquirida em crianças nos EUA. Em quase todos os casos diagnosticados HUS não é uma doença diarreica anterior, que define SHU típica. Os agentes patogênicos mais comuns causadores de HUS são a *Escherichia coli* (O157-especificamente a produção de toxina: H7, juntamente com outras estirpes de *E. coli*), seguido por Shiga, e, finalmente, uma variedade de outras causas bacterianas mais comuns. Se a doença não é precedida por um pródromo diarreico, então considera-se SHU atípica.

HUS apresenta mais comumente em crianças em idade escolar jovens. Na HUS típica, o aparecimento de complicações ocorre 3-7 dias (mas pode ser de até 14 dias) após o início dos sintomas de gastroenterite. Estes sintomas intestinais podem ser graves o suficiente para causar hospitalização secundária à desidratação ou auto-limitante com apenas sintomas leves. A oligúria devido a lesão renal pode ser dispensada no início da doença, pois pode ser pensada para ser associada com a desidratação das perdas diarreicas em curso ou a ingestão oral pobre.

Anemia hemolítica microangiopática é uma das principais características que definem HUS. Caracteriza-se por um teste de Coombs negativo apesar de hemólise em curso, e os valores de hemoglobina são geralmente <8 g / dL. O esfregaço de sangue periférico pode mostrar um máximo de 10% esquistócitos, juntamente com as células do capacete, que são produzidos devido a danos do endotélio de pequenos vasos, resultando em deposição de fibrina e a agregação de plaquetas. Como resultado, como as células vermelhas do sangue viajam através destes vasos, são danificadas e fragmentadas, resultando na hemólise intravascular. Um aumento da concentração de

lactato desidrogenase é o índice mais sensível de hemólise em curso. Achados adicionais incluem aumento da bilirrubina indireta, reticulocitose e uma diminuição acentuada na haptoglobina.

A trombocitopenia é um outro componente da tríade. A contagem de plaquetas está abaixo de 140×10^3 / mL, mas costumam ficar acima de 40×10^3 / mL e não costumam levar a sangramento clinicamente significativo. Resultados de estudos de coagulação normalmente permanecem dentro de intervalos de referência.

O diagnóstico é feito pela evidência de anemia hemolítica microangiopática (anemia, trombocitopenia, e esquistócitos / células capacete visto no esfregaço de sangue) com alguma evidência de insuficiência renal. Embora a anemia hemolítica possa ser grave, o que normalmente não se correlacionam com a gravidade da doença renal. Na HUS típicas, uma cultura de fezes pode ser obtida para isolar as causas mais comuns de HUS. *E. coli* O157: H7, devem ser cultivadas utilizando agar de MacConkey porque esta estirpe em particular não fermentam o sorbitol. A leucocitose é geralmente presente, mas sua ausência não exclui a doença. O exame de urina normalmente irá mostrar hematúria microscópica e uma pequena quantidade de proteinúria. Cetonas também podem ser vistas, secundário para o estado catabólico de doenças em geral. O envolvimento renal varia de leve com apenas ligeiros aumentos da uréia e creatinina a grave com necessidade de diálise por insuficiência renal aguda.

Complicações da HUS incluem anemia grave de anemia hemolítica microangiopática, sobrecarga de volume e hipertensão de anúria ou oligúria, hipercalemia da hemólise de eritrócitos em combinação com insuficiência renal, e vários outros distúrbios eletrolíticos. A insuficiência cardíaca e arritmias podem ocorrer secundária à anemia severa e sobrecarga de volume ou esgotamento. Os pacientes também podem apresentar intolerância à glicose e diabetes mellitus transitória durante a fase aguda da HUS inadequadamente baixa devido a insulina no soro. Muitos pacientes se apresentarão com alguma forma de sistema nervoso (CNS) central de doença, incluindo irritabilidade, letargia, e outros sintomas de encefalopatia suaves não específicos. Envolvimento graves do SNC é raro, ocorrendo em apenas 15% a 20% das crianças com SHU documentada. Sintomas do SNC resultam de isquemia focal para o sistema nervoso a partir de envolvimento microvascular, que se assemelha à

doença do rim. Até 50% dos pacientes com SHU típica vai desenvolver insuficiência renal oligúrica e necessitam de diálise durante a fase aguda, mas o prognóstico para a recuperação da função renal é geralmente favorável.

PONTOS PARA RELEMBRAR

- HUS leva a anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, e nefropatia.
- HUS é freqüentemente associada com uma doença diarréica prodromal.
- *Escherichia coli* é a etiologia bacteriana mais comum de SHU típica.
- Os achados laboratoriais podem incluir achados anormais de urina (proteinúria, hematúria), toxina shiguella esquistócitos no esfregaço de sangue, anemia, trombocitopenia, aumento da uréia e creatinina, os resultados hipercalemia e estudo da coagulação dentro de intervalos de referência.
- HUS pode afetar muitos órgãos de sistemas, incluindo renal, nervoso, gastrointestinal, hematológico, endócrino, pele e sistema cardiovascular.

O tratamento é geralmente de suporte, com bastante cuidado a ser tomado para monitorar as complicações e para monitorizar o estado de fluido. Pode ser necessária transfusão de hemácias. Refeições para pacientes com anemia sintomática grave (por exemplo, hematócrito <18%). O praticante deve evitar transfusões de plaquetas, quando possível, porque as plaquetas serão consumidos pela hemólise em curso e pode, teoricamente, piorar o curso clínico. Anticoagulante e fibrinolítico e terapia antiplaquetária são contraindicados, devido ao aumento do risco de hemorragia grave. A antibioticoterapia pode agravar o processo da doença, aumentando a liberação de toxinas e portanto não é recomendado. Se necessário, o paciente pode necessitar de diálise. A diálise é geralmente reservado para pacientes com BUN > 80 mg / dL (> 28,6 mmol / L). A maioria dos pacientes com SHU típicos não têm sequelas a longo prazo.

Na avaliação das culturas do nosso paciente enviados do consultório do pediatra antes de sua admissão na nossa unidade, descobrimos que a

cultura de fezes original do paciente continha *E. coli* O157: H7, que foi positivo para a toxina Shiga, confirmando, assim, o nosso diagnóstico de SHU típica.

Notas de Rodapé

⁴ Abreviaturas não padronizadas:

BUN,
nitrogenio ureia sanguineo;
HUS,
síndrome hemolítica uremica;
CNS,
sistema nervoso central.

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 13 de agosto de 2012.

Aceito para publicação em 03 de janeiro de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Referências

1. Gould LH, Bopp C, Strockbine N, Atkinson R, Baselski V, Body B, et al. *Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing Escherichia coli infections by clinical laboratories. 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? J Am Soc Nephrol, 2007;18:2457–60.*
3. Fiorino EK, Raffaelli RM. *Hemolytic-uremic syndrome. Pediatr Rev 2006;27:398–9.*
4. Elliot EJ, Robins-Browne RM. *Hemolytic uremic syndrome. 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. Pediatr Nephrol 2011;26:523–33.*
6. Ruggenti P, Remuzzi G. *Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathies. J Nephrol 1998;11:300–10.*
7. Karch H, Bitzan M, Pietsch R, Stenger KO, von Wulffen H, Heesemann J, et al. *Purified verotoxins of Escherichia coli O157:H7 decrease prostacyclin synthesis by endothelial cells. 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. 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. Hum Pathol 1988;19:1102–8.*
10. Barratt TM, Avner ED, Harmon WEMeyers KE, Kaplan BS. *Hemolytic uremic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon*

WE, eds. *Pediatric nephrology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999. p 811–22.

Comentários

Carey-Ann D. Burnham^{1,*}

Afiliação dos Autores

¹ *Department of Pathology & Immunology and Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.*

* Endereço para correspondência do Autor:
Washington University School of Medicine,
Department of Pathology & Immunology, 660 S.
Euclid Ave., Campus Box 8118, St. Louis, MO, 63110.
Fax 314-454-2274; e-mail
cburnham@path.wustl.edu.

Anemia hemolítica microangiopática, disfunção renal aguda e trombocitopenia são a tríade de sintomas compatíveis com HUS. HUS pode ser uma consequência da infecção com produção de toxina Shiga Escherichia coli (STEC), 2 também conhecida como E. coli enterohemorrágica. Enquanto muitos sorotipos de STEC pode causar HUS, que é mais comumente associado com E. coli O157: H7. Outros sorotipos progredir para Hus com menos frequência, mas pode causar doença esporádica e surtos, como a O104: H4 tensão que foi associado com o recente surto alemão.

HUS secundária à infecção STEC é tipificado por um pródromo de três dias de diarreia sem sangue (com ou sem vômitos), mas o cuidado médico não é normalmente procurado até o terceiro dia, quando a diarreia se torna sanguinolenta. A progressão da infecção para STEC HUS em adultos é relativamente rara, mas cerca de 10% a 15% das crianças com infecção por STEC irá desenvolver HUS. A idade média é de 4 anos, assim como o paciente, neste caso.

A cultura de fezes deve ser realizada em todas as crianças com diarreia sanguinolenta aguda. Práticas para cultura de fezes variam muito entre os laboratórios, por isso é muito importante que os prestadores de confirmem que o laboratório faça cultura para E. coli O157: H7, especificamente quando se suspeita de HUS. O método laboratorial mais rápido e sensível para a E. coli O157: H7 de isolamento é o plaqueamento da amostra em agar seletivo, como o MacConkey com sorbitol (SMAC). A

maioria das estirpes de E. coli que são habitantes comensais da fermentação de sorbitol no intestino, enquanto que a E. coli O157: H7 não isolados. Imunoensaios enzimáticos para a detecção de toxina shiga estão disponíveis e são utilizados por alguns laboratórios. Embora esses imunoensaios possam ser úteis como ensaios adjuntos, eles não são um substituto para o plaqueamento direto para SMAC. Os dados mostram consistentemente que aproximadamente 10% da E. coli O157: H7 não irá ser detectado se o SMAC não está incluído.

Notas de Rodapé

² Abreviaturas não padronizadas

STEC,
toxina shiga –produzida por Escherichia coli;
SMAC,
Ágar MacConkey com sorbitol.

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 10 de fevereiro de 2013.

Aceito para publicação em 25 de fevereiro de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Comentários

Sheldon Campbell^{1,2,*}

Afiliação dos Autores

¹ *Department of Pathology and Laboratory Medicine, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT;*

² *Department of Laboratory Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, CT.*

* Endereço para correspondência do autor:
Pathology and Laboratory Medicine/113, West
Haven, CT, 06516. Fax 203-937-3893; e-mail
sheldon.campbell@yale.edu.

Os autores apresentam um caso clássico de SHU associada à infecção por uma produtora de toxina

Shiga estirpe de *E. coli* enterohemorrágica (EHEC). Vários pontos são relevantes para este caso.

Em primeiro lugar, embora comum O :157 sorbitol-negativa cepa de *E. coli* é detectável pela cultura, cultura sozinho sorbitol-MacConkey é insensível para *E. coli* produtora de toxina Shiga devido à prevalência de cepas não-O: 157. De qualquer detecção de toxina com qualquer um de vários imunoenaios ou a detecção dos genes da toxina shiga com métodos moleculares irá proporcionar uma detecção superior da gama diversificada de estirpes EHEC.

Em segundo lugar, os laboratórios que detectam toxina shiga por métodos de antígenos ou moleculares também devem realizar cultura em sorbitol-MacConkey ou ágar MacConkey para recuperar a cepa (s) para a tipagem, que tem grande importância para a saúde pública e pode ser clinicamente útil também em alguns casos. Não há meio específico para a detecção de cepas de EHEC não-O: 157, mas as placas podem ser submetidas a laboratórios de saúde pública, que são equipados para o isolamento e tipificação destes organismos.

Por último, é fundamental que os laboratórios que realizam testes de cepas produtoras de toxinas Shiga incluam uma declaração no relatório que o tratamento antimicrobiano destas infecções é contra-indicado; como afirmam os autores, a terapia antimicrobiana está associada com aumento da liberação de toxinas e piores resultados clínicos.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 11 de junho de 2013.

Aceito para publicação em 14 de junho de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica