

CAUSÍSTICA

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO POR ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE TOXINA DE SHIGA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON TRASPLANTE RENAL

UREMIC HEMOLITIC SYNDROME INDUCED BY ESCHERICHIA COLI PRODUCER OF SHIGA TOXIN IN A PEDIATRIC PATIENT WITH A RENAL TRANSPLANT

Ana Paula Ramírez (1), Marta L. Monteverde (1), Juan P. Ibáñez (1), Balbarrey Ziomara (2), Josefina Sala (2), Pedro Roldan (3)

1) Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA

2) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA

3) Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (4) Pág 202-207

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) secundario a la infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC) serotipo O157:H7 es una enfermedad endémica en Argentina según la Organización Panamericana de la Salud ¹, siendo en nuestro país, y en los niños la primera causa de Injuria renal aguda (IRA) y la segunda causa de Insuficiencia Renal Crónica (IRC)²⁻³. Esta entidad clínica y anátomo-patológica se caracteriza por presentación aguda de daño renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, que puede afectar otros parénquimas como intestino, sistema nervioso central, páncreas, corazón e hígado ⁴⁻⁵. Más del 90% de los pacientes afectados se recuperan en período agudo, aunque se han descrito secuelas renales a largo plazo hasta en el 25% de ellos ⁶⁻⁷.

Según nuestro conocimiento aún no ha sido

descrito en nuestro país casos de síndrome urémico hemolítico secundario a infección por *Escherichia coli*, productora de STEC luego del Trasplante Renal (TxR).

CASO CLÍNICO

Describimos el caso de un varón de 8 años de edad, sin antecedentes familiares ni perinatólogicos de relevancia, quien a los 7 meses de vida se le diagnostica IRC secundaria a uropatía obstructiva. Requirió diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) desde el año hasta los 3 años de vida, cuando recibe un TxR de una ablación multi-orgánica de un donante cadavérico (DC) de 7 años de edad, fallecido por traumatismo craneoencefálico por caída de altura, compartiendo 3 antígenos HLA (1 A y 2 DR) (**Tabla 1**), y un tiempo de isquemia de 21,5 horas.

Tabla 1. Histocompatibilidad: Método Molecular-Mediana o Baja Resolución

Donante: Grupo sanguíneo y factor: A+	HLA	A31	A68	B35	B51	DR8	DR-
Receptor: Grupo sanguíneo y factor: A+	HLA	A24	A68	B39	B39	DR8	DR16

Recibió como inmunosupresión de inducción timoglobulina (dosis acumulativa: 10 mg/kg) y como mantenimiento meprednisona, tacrolimus y micofenolato sódico. Evolucionó con retardo en la función del injerto requiriendo 13 sesiones de hemodiálisis, sin otras inter-

currencias. Al egreso hospitalario su creatinina era de 0.6 mg/dl y su Filtrado Glomerular estimado (FGe) de 60 ml/min/1.73⁸. Continuó estable en sus controles clínicos y de laboratorio alejados (**Tabla 2**).

Tabla 2. Exámenes de Laboratorio pos trasplante

Tiempo pos Tx	Creatinina en sangre (mg/dl)	Filtrado Glomerular (ml/min/1.73)	Dosaje de Tacrolimus (ng/ml)	Proteinuria (mg/kg/día)	Ac anti HLA clase I y II (Luminex)
Día 30	0.60	60	7	Negativa	
1 ^{er} año	0.63	60.1	5.5	Negativa	Negativos
2 ^{do} año	0.60	61.3	5	Negativa	Negativos
3 ^{er} año	0.69	60.7	4.8	Negativa	Negativos

A 3 años luego del trasplante consulto por vómitos, deposiciones desligadas no sanguinolentas, dolor abdominal y oligoanuria de 24 horas de evolución.

Presentaba decaimiento general y deshidratación leve, sin hipertermia y normo-tenso (TA: 107/67- Pc50-90 para sexo, edad y talla ⁹). Refería dolor en marco colónico. A la palpación abdominal, el implante renal era de consistencia normal. La ecografía renal mostraba un riñón trasplantado aumentado de ecogenicidad, menor diferenciación cortico medular y sin dilatación de la vía urinaria. La vejiga se la observaba vacía y de paredes engrosadas (12 mm). Al examen Doppler color se observaba solo vascularización central, en hilio, con un índice de resistencia (IR) de 0,98, e intrarrenal cercano al hilio de 0,85. El diámetro longitudinal del injerto era de 9.5 cm, de mayor tamaño que en controles anteriores.

En los exámenes de laboratorio se evidenció injuria renal aguda (creatinina sérica de 6 mg/dl y urea de 118 mg/dl), anemia hemolítica microangiopática: hemoglobina 9 g/l, hematocrito de 26,5 % y esquistocitos ++/+++ en frotis de sangre periférica. La LDH era de 3361UI/L (VN: hasta 480 UI/L), Haptoglobina < 5 mg/dl (VN: 7-372 mg/dl), prueba de Coombs directa negativa y plaquetopenia (30.000/mm³). El complemento sérico era normal (C3 94 mg/dl y C4 19 mg/dl). Las cargas virales para Epstein Barr

y Citomegalo virus en sangre fueron no detectables. El parasitológico de materia fecal en fresco y seriado de fue negativo. En el coprocultivo se detectó Eschirichia Coli 0157H7, STEC2 por reacción de cadena de polimerasa.

Dado el fallo renal anúrico y la sospecha de rechazo agudo desencadenado probablemente por lesión del endotelio vascular al día 1 de internación se efectuó biopsia renal del injerto. El informe histopatológico por clasificación de Banff 2007, actualizada al 2009 ¹⁰ fue de rechazo agudo celular Banff IIa y microangiopatía trombótica. También se encontraban hallazgos histológicos compatibles con rechazo agudo mediado por anticuerpos. El puntaje semicuantitativo de lesión (graduación 0-3) fue: glomerulitis:3, tubulitis:1, arteritis de la íntima:2, inflamación intersticial mononuclear:1, hialinosis arteriolar:0, glomerulopatía del trasplante:0, atrofia tubular:2, fibrosis intersticial:2, ensanchamiento vascular fibroso de la íntima:0, aumento de matriz mesangial:2, capilaritis peritubular:2. Imágenes de despegamiento endotelial en capilares glomerulares, arteriolas y arterias. La inmunofluorescencia mostraba: IgG e IgA negativa; IgM: depósitos en membrana basal capilar y mesangio +++-++++/++++; C3 trazas en mesangio en aislados glomérulos y +/-++++ en pared de arteriolas. C1q Fibrinógeno + en MB capilar y trombos en glomérulos y arteriolas. C4d no evaluable en dos determinaciones, dado que el

material para inmunofluorescencia fue insuficiente para diagnóstico.

En suero se encontraron anticuerpos anti HLA clase I y II específicos contra el donante con la técnica de Luminex: HLA A31, HLA A68, HLA B35 y anti HLA DQ7, DQ8, y DQ9.

Tabla 3

Especificidad de anticuerpos Anti-HLA por Luminex

Donante específicos	IgG anti HLA Clase I (IFM*)	IgG anti HLA Clase II (IFM*)
A31	4748	
A68	3692	
B35	2215	
DR		Negativo
DQ 7		11300
DQ 8		9971
DQ 9		12293

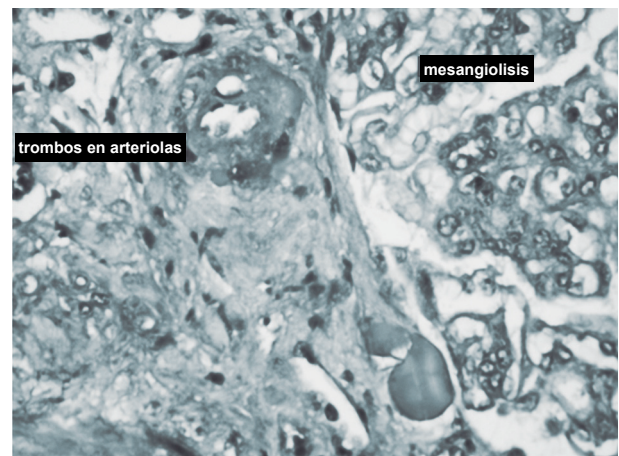
*Se consideran positivos valores de intensidad de fluorescencia mayores de 1500

Con el hallazgo en suero de anticuerpos anti HLA donante específico, y de daño histológico en la microvasculatura renal (glomerulitis, tubulitis, arteritis, infiltrado intersticial mononuclear, capilaritis peritubular, y microangiopatía trombótica), se hizo diagnóstico de rechazo agudo vascular y celular. Se indicó tratamiento con Timoglobulina, en dosis acumulativa de 5mg/kg, 12 sesiones de plasmáferesis con reposición de albumina con el objeto de remover alloanticuerpos y Gammaglobulina endovenosa (2g/kg) como medicación inmunomoduladora y de tratamiento para el rechazo. La evolución clínica fue favorable. Al egreso hospitalario su creatinina sérica era de 1 mg/dl y su FGe: 40 ml/min/1.73 m². No presentaba secuelas neurológicas. Los valores de plaquetas y LDH en sangre fueron normales. Los Ac anti HLA clase I y II se negativizaron luego del tratamiento antirechazo. El Tacrolimus no se discontinuó durante esta intercorrenza. Actualmente su creatinina es 0.9 mg/dly su FGe 48 ml/min/1.73 m².

Debido a que en el laboratorio clínico de rutina no se tipifican los antígenos HLA DQ, del donante, la positivización de anticuerpos para HLA DQ se consideró como presencia de anticuerpos donante-específico (**Tabla 3**).

Imagen

Microangiopatía trombótica y mesangiolisis glomerular en la biopsia renal



DISCUSIÓN

Describimos un paciente, que cursando su tercer año pos-TxR, y con un injerto con buena función renal, presentó un episodio de rechazo agudo mixto, vascular y celular, posterior a una infección enteral por E.Coli productora de toxina de Shiga con desarrollo de SUH, recuperación posterior de la función renal, y buena respuesta al tratamiento anti rechazo.

Comparado con otros trasplantes de órganos sólidos, como el intestino y el pulmón, el trasplante renal se asocia a menor riesgo de infecciones¹¹. Este "menor riesgo", refleja por un lado la naturaleza electiva de dicho trasplante y por otro lado, un mejor estado clínico y nutricional del receptor. La infección en pacientes trasplantados renales, sin embargo, sigue siendo una causa importante de morbilidad, y en los pacientes pediátricos, la causa de muerte más frecuente¹².

En pediatría el 90% de los casos de SUH se presentan luego de una infección gastrointestinal causada por la bacteria Escherichia Coli productora de toxina de Shiga, generalmente el

serotipo O157, toxina codificada por un bacteriófago, y responsable de daño al endotelio vascular. Tres a ocho días después de la infección, 10-15% de los niños afectados desarrollan SUH¹³.

En relación con la fisiopatología de dicha enfermedad, en la toxina STEC se describen dos subunidades, A y B. Esta última se une a receptores glicolípidos de la superficie celular, como la globotriosilceramida (GB3), que está altamente expresada en células tubulares del riñón, cerebro, intestino y endotelio vascular en general¹⁴. La unión de la subunidad B de la STEC a la GB3 genera una cascada de señales, con expresión de quimocinas y moléculas de adhesión, activación del complemento, reclutamiento de leucocitos y formación de trombos¹⁵⁻¹⁷. Las cepas STEC productoras de toxina de Shiga 2 (TxS2) determinan formas de enfermedad más severas que las causadas por las producidas por la toxina 1 (TxSx1), no existen tratamientos directos para esta enfermedad¹⁸. Los pacientes con SUH por TxS desarrollan anticuerpos neutralizantes, que persisten durante largo tiempo, protegiéndolos de recurrencias¹⁹.

El SUH atípico (SUHa), término utilizado para describir un episodio de SUH no asociado a STEC, constituye en niños el 5-10% de los episodios de SUH, pero la mayoría de los SUH son diagnosticados en adultos. Esta forma de SUH es una enfermedad por desregulación del sistema del complemento, sistema de defensa antiquísimo, parte de la inmunidad innata, que puede ser activado por tres vías diferentes: la vía clásica (por unión de complejos inmunes), la vía de la lectinas (por unión de microorganismos) y la vía alterna. Estas tres vías convergen en el clivaje del componente C3 del complemento. En condiciones de normalidad las células del huésped están protegidas de la destrucción celular mediada por dicho sistema, por proteínas regulatorias solubles y asociadas a la membrana. Mutaciones en los genes que codifican estas proteínas del sistema del complemento predisponen al desarrollo de SUHa. El 60% de los pacientes con SUHa portan mutaciones en los genes que dichas proteínas regulatorias de la vía alterna. Estas anomalías resultan en una activación permanente del complemento en la superficie del endotelio, con daño al tejido sano²⁰.

Al examen histopatológico, el SUH típico

se manifiesta como una microangiopatía trombótica glomerular (MAT), con daño endotelial caracterizado por tumefacción (endoteliosis) y desprendimiento de la membrana basal con detritus que se acumulan en el espacio subendotelial, micro trombos intravasculares y un fenotipo endotelial pro-coagulante²¹⁻²².

En las MAT, el sistema del complemento y la cascada de coagulación están estrechamente relacionados²³. Ambos sistemas se componen de proteasas de serina, algunas de las cuales tienen estructuras similares²⁴. Se ha demostrado in vitro que la toxina de Shiga se une al factor H activo, junto a la superficie de la célula, e inhibe su actividad protectora sobre la activación del complemento²⁵. La TxS disminuye la expresión endotelial de Cd59, glicoproteína anclada a la membrana plasmática de células de túbulo contorneado proximal y endotelio glomerular, que se une a los componentes C8 y C9 del complemento, limitando la incorporación de C9 al complejo de ataque de membrana; esta regulación de la toxina contribuye a la activación del complemento y a la destrucción celular²⁶.

Como hallazgo clínico, Fang y col. describieron en una niña de 4 años de edad, con SUH STEC positivo, una mutación en la proteína A304V, en el dominio transmembrana hidrofóbico de la proteína "cofactora" de membrana (MCP) CD46, proteína que en condiciones de normalidad es "cofactora" del Factor I, proteasa que inactiva a C3b y C4b limitando su clivaje²⁷. Si bien esta asociación puede ser considerada como evidencia de un SUH por STEC, que en su fisiopatología se objetiva la activación del sistema del complemento, también puede ser el caso de un paciente con una gastroenteritis por toxina de Shiga, que desencadena un SUHa, en alguien genéticamente susceptible a desarrollarla.

Luego del trasplante renal, una microangiopatía trombótica puede diagnosticarse clínicamente en varias situaciones: 1) en un paciente con SUH atípico recurrente, mediado por alteraciones en factores inhibitorios de la actividad del complemento²⁸; 2) acompañando al rechazo mediado por anticuerpos²⁹; 3) o asociada a toxicidad por drogas inmunosupresoras como los inhibidores de la calcineurina (ICN) y también por inhibidores de la vía metabólica del mTor (mammalian target of rapamycin)³⁰. La distin-

ción entre una MAT por toxicidad medicamentosa y rechazo vascular es dificultosa. Solo se llega a un correcto diagnóstico por una biopsia precoz, una buena correlación clínica, el monitoreo inmunológico de anticuerpos contra los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, y la suspensión de la droga implicada en el caso de sospecha de MAT secundario a nefrotoxicidad medicamentosa.

En el paciente que describimos, el ICN no se discontinuó. En el suero se detectaron anticuerpos anti HLA donante específico y en la biopsia renal injuria a la microvasculatura renal. Su función renal mejoró luego del tratamiento anti-rechazo, y no se evidenciaron en el seguimiento anticuerpos por la técnica de luminex.

En conclusión, presentamos el caso de un paciente trasplantado renal que luego del trasplante desarrolla un SUH típico, secundario a *Escherichia Coli* productora de toxina de Shiga, asociado a rechazo vascular y celular con buena respuesta al tratamiento anti rechazo, remisión clínica de la MAT y recuperación de la función renal. Dado que la Argentina es considerada área endémica de infección por *Escherichia Coli* productora de STEC, el primer diagnóstico a considerar es SUH típico, entidad en la cual más del 90% de los afectados se recuperan luego de la enfermedad aguda⁶⁻⁷.

Una limitación de este caso es que, si bien este niño tuvo una malformación de la vía urinaria como causa de insuficiencia renal crónica terminal, y desarrollo pos trasplante un SUH típico, será necesario realizar la secuenciación de genes del complemento asociados a SUHa con búsqueda de mutaciones para poder excluir un SUHa desencadenado por una infección a *Escherichia Coli* productora de toxina de Shiga, en un paciente con una alteración en la regulación de su sistema del complemento.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFIA

1) Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I, Deza N, Leotta GA. Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en

Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. *Medicina (B Aires)* 2006;66(Supl. 3): 27-32.

2) Rivero MA, Padola Nora L, Etcheverría AI, Parma AE. *Escherichia Coli* enterohemorrágica y síndrome urémico hemolítico en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2004; 64(4):352-6.

3) Chaparro A, Monteverde M, Ibáñez J, Adragna M, López L, Briones L, et al. Trasplante renal 1988-2008. *Medicina Infantil* 2009;16(2):118-25.

4) Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F, Ruty A, Mendilaharsu J. The hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1964;64(4): 478-91.

5) Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1035-50.

4) Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(2):156-60.

5) Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 2003;290(10):1360-70.

6) De Souza VC, Rabilloud M, Cochat P, Selistre L, Hadj-Aissa A, Kassai B, et al. Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One.* 2012;7(12):e53439.

5) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.

6) Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* 2010;10(3):464-71.

7) Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(Suppl 4):3-8.

8) North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2014 Annual Transplant Report [citado 5 Oct 2015]. Disponible en: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2014.pdf>

9) Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol.* 2008;23(10):1749-60.

10) Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of

shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis.* 2002;186(4):493-500.

11) Orth D, Würzner R. Complement in typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(6):620-4.

12) Zoja C, Angioletti S, Donadelli R, Zanchi C, Tomasoni S, Binda E, et al. Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF-kappaB dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int.* 2002;62(3):846-56.

13) Morigi M, Galbusera M, Binda E, Imberti B, Gastoldi S, Remuzzi A, et al. Verotoxin-1-induced up-regulation of adhesive molecules renders microvascular endothelial cells thrombogenic at high shear stress. *Blood.* 2001;98(6):1828-35.

14) Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol.* 2008;23(10):1749-60.

15) Ferraris JR, Ramirez JA, Ruiz S, Caletti MG, Vallejo G, Piantanida JJ, et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: absence of recurrence after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(10):809-14.

16) Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):622-33.

17) Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:249-77.

18) Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001;60(3):831-46.

19) Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, Klos A, Chen

H, Acker B, et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J Immunol.* 2010;185(9):5628-36.

20) Orth D, Khan AB, Naim A, Grif K, Brockmeyer J, Karch H, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol.* 2009;182(10):6394-400.

21) Ehrlenbach S, Rosales A, Posch W, Wilflingseder D, Hermann M, Brockmeyer J, et al. Shiga toxin 2 reduces complement inhibitor CD59 expression on human renal tubular epithelial and glomerular endothelial cells. *Infect Immun.* 2013;81(8):2678-85.

22) Fang CJ, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Pianetti G, Noris M, Goodship TH, et al. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. *Blood.* 2008;111(2):624-32. Epub 2007 Oct 3.

23) Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant.* 2013;13(3):663-75.

24) Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(7):1517-23.

25) Satoskar AA, Pelletier R, Adams P, Nadasdy GM, Brodsky S, Pesavento T, et al. De novo thrombotic microangiopathy in renal allograft biopsies-role of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2010;10(8):1804-11.

26) Liptak P, Ivanyi B. Primer: Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2(7):398-404.

Recibido en su forma original: 16 de octubre de 2015

En su forma corregida: 25 de octubre de 2015

Aceptación final: 2 de noviembre de 2015

Dra. Marta Monteverde

Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

E-mail: martamonteverde@gmail.com