

SINDROME UREMICO HEMOLITICO D+

Patricia G Vallés
Servicio de Nefrología.Hospital Dr. H Notti.
Area de Fisiopatología. Departamento de
Patología .FCM, UNCuyo

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO EN ARGENTINA

- **Endémico**
- **350 CASOS POR AÑO**
- **10.4 y 12.2 casos por 100.000 niños por debajo de 5 años**
- **Primera causa de fallo renal agudo en la infancia en**
- **Argentina**
- **Evidencia de infección por STEC ha sido encontrado en**
- **59% de casos de SUH en Argentina**
- **El 5% al 10% de los pacientes con infección por STEC desarrollan SUH**

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO D+ STEC- HUS

- Anemia Hemolítica No Autoinmune
- Trombocitopenia
- Insuficiencia Renal Aguda

LESION ANATOMOPATOLÓGICA

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT)

A-Engrosamiento de pared vascular con tumefacción

B- Desprendimiento de la célula endotelial y acúmulo de material subendotelial.

Infección por STEC

Mecanismos patogénicos



STEC coloniza la mucosa intestinal
Produce una lesión A/E (Attaching and effacing)
Intimina o Eae, proteína transmembrana produce la unión de la bacteria a la mucosa intestinal

Dstrucción de las microvellosidades y formación de estructuras tipo pedestal, mediante filamentos de actina y otros elementos del citoesqueleto

Las proteínas responsables de la lesión A/E son codificadas en una isla de patogenicidad llamada locus de borrado de los enterocitos (locus of Enterocyte effacement- LEE-)

Conduce a
INFLAMACIÓN Y DIARREA

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

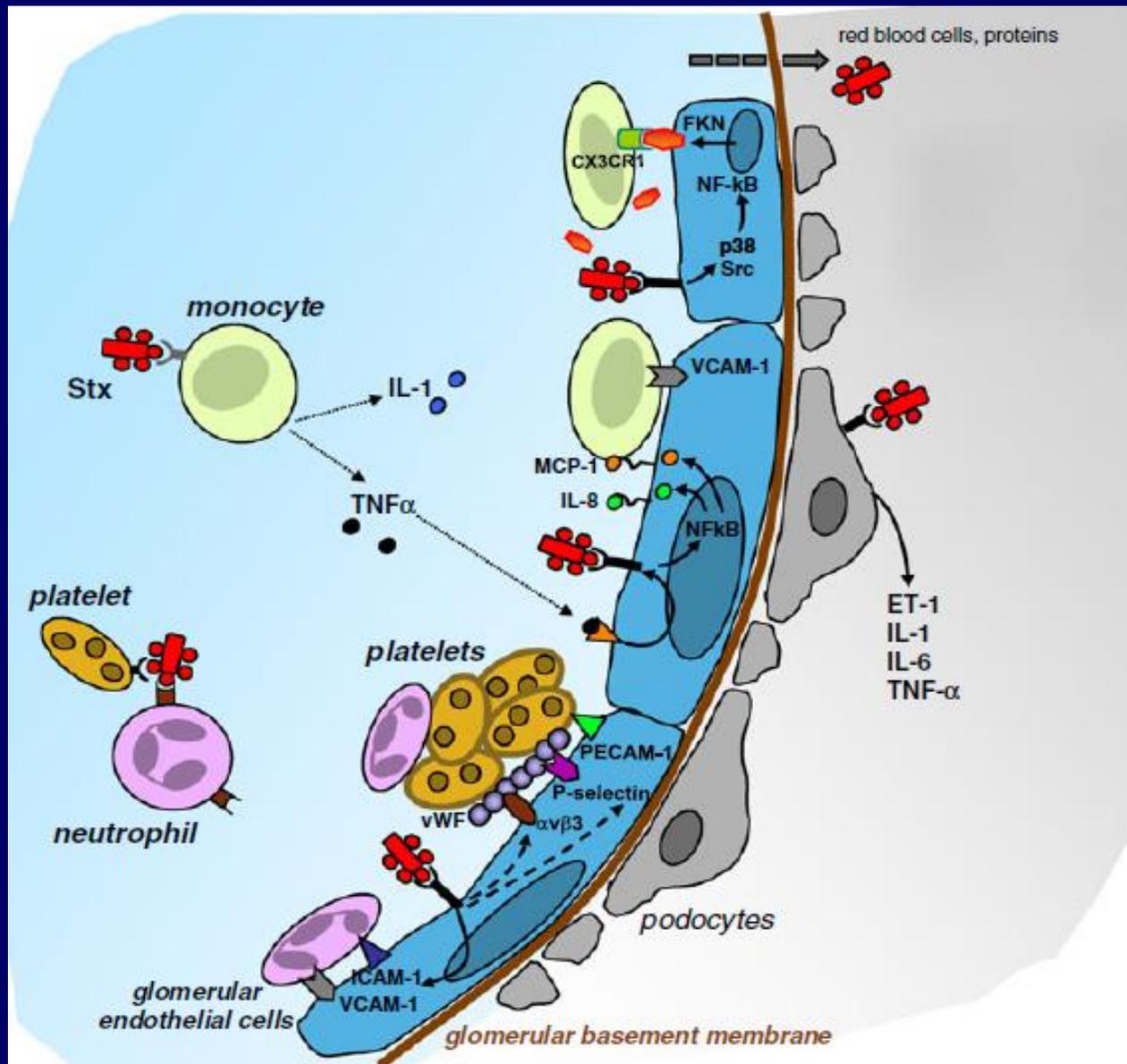
EVENTOS INICIALES

STEC (Escherichia coli productor de Shiga toxina) coloniza el intestino con liberación de la toxina (Stx 1 y Stx2) y del lipopolisacárido (LPS)

Stx alcanza el torrente circulatorio

La toxina se une a células blanco a través de la subunidad B que se liga al receptor Gb3 (globotriosilceramida)

Eventos de Señalización intracelular inducidos por Toxina Shiga



SINDROME UREMICO HEMOLITICO

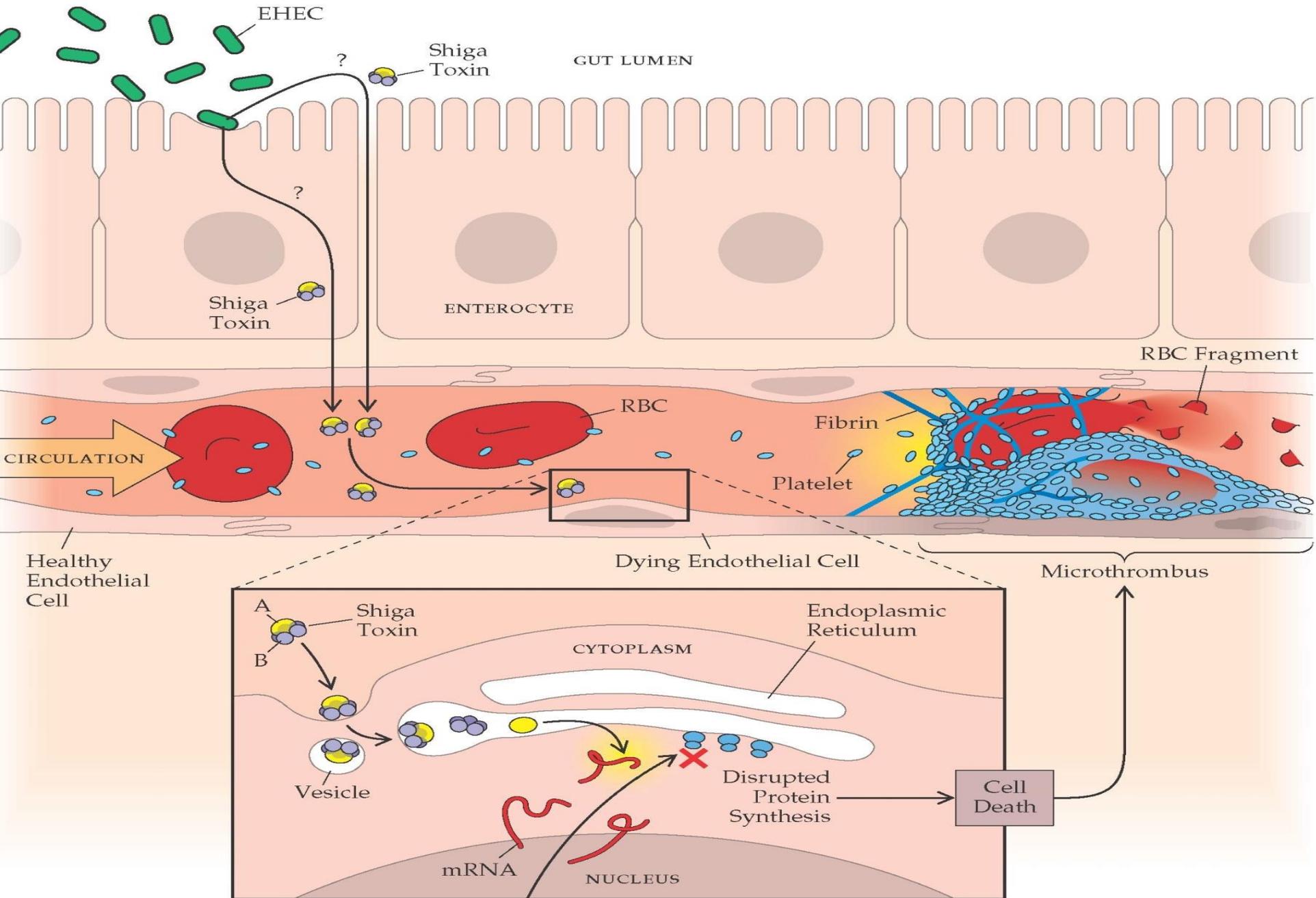
ACTIVACION Y LESION DE LA CELULA

ENDOTELIAL

Toxina Shiga se une por su subunidad B a receptor glicolípido Gb3 (globotriosilceramida) de célula endotelial.

Internalizada por endocitosis, se libera la subunidad A que se fija a los ribosomas inhibiendo la síntesis de proteínas.

Patogenia de la infección por E.coli enterohemorrágica



SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

LA CAUSA Y MECANISMO DE LA LESIÓN DE LA CÉLULA ENDOTELIAL Y EL MECANISMO DE TROMBOSIS SON LOS HECHOS FISIOPATOLÓGICOS MÁS IMPORTANTES Y AUN NO TOTALMENTE CONOCIDOS EN SUH

Daño endotelial inducido por Toxina Shiga

1-Inflamación

2-Trombosis Microvascular

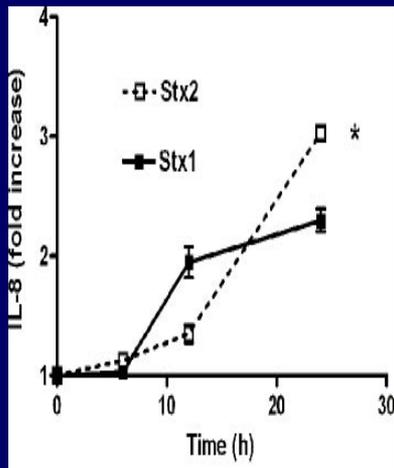
PATOFISIOLOGÍA DE SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO D+

Experimentos recientes sugieren que la respuesta inflamatoria del huésped a toxina shiga (STx) y o al lipopolisacárido de Escherichia coli esta involucrada en la fisiopatología de Síndrome Urémico Hemolítico D+

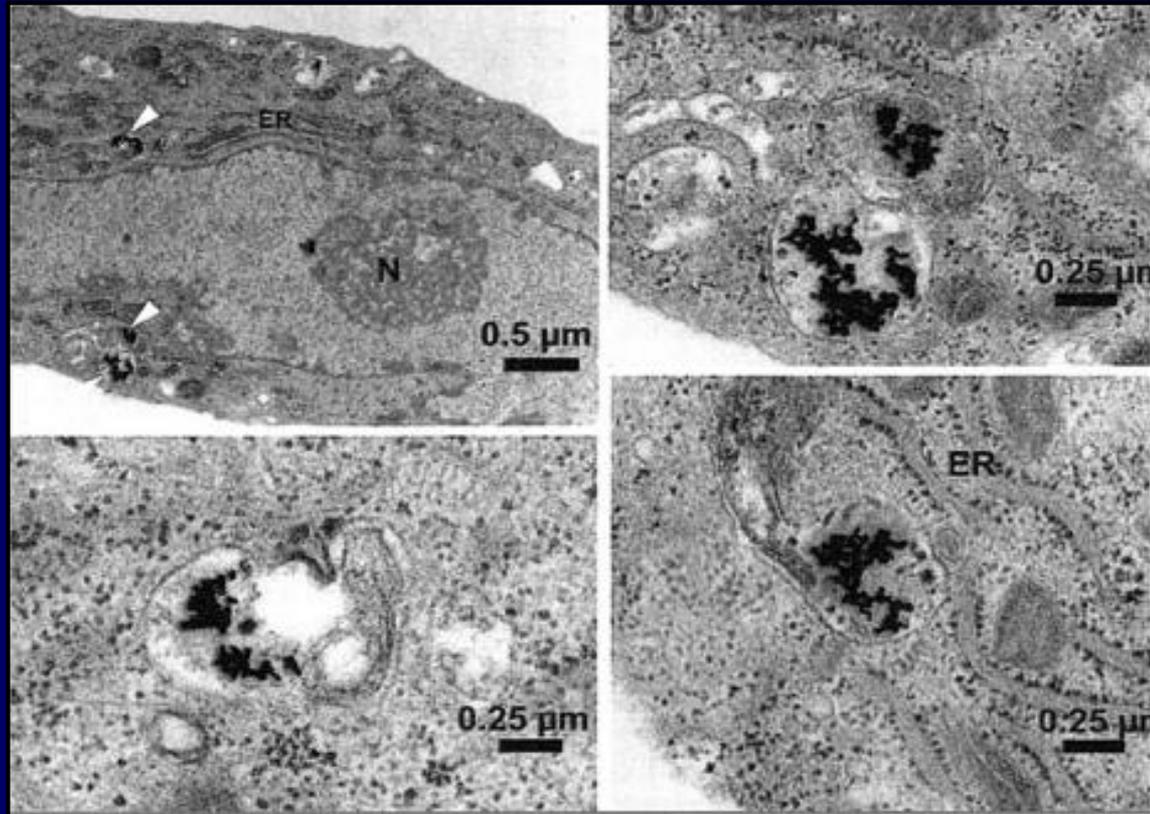
El tratamiento de las células endoteliales humanas con dosis subletales de Stx2 conduce a la regulación positiva de genes que codifican quemoquinas y citocinas involucradas en la activación de neutrófilos y de moléculas de adhesión, un proceso que es precedido por activación de NF- κ B. Las moléculas de adhesión intervienen en la unión de leucocitos al endotelio.



Immunohistochemical detection of the Stx receptor Gb3 on endothelial cells (HUVEC)



Time course of IL-8 release by HUVEC exposed to 0.01 nM Stx1 and 0.01 nM Stx2
 Brigotti M. Infection and Immunity 2007; 75 (5): 2201-2207

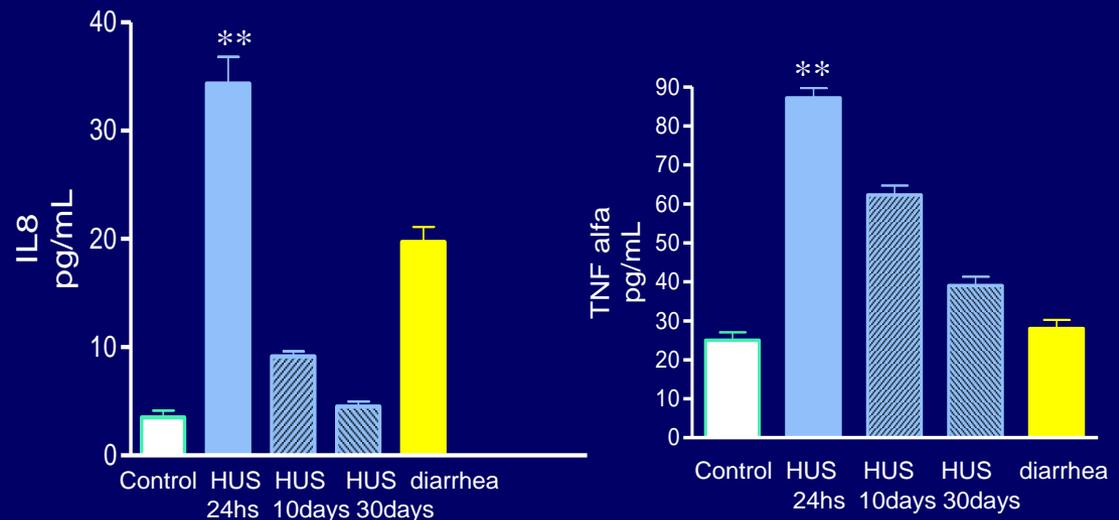


Uptake of Stx2 and intracellular distribution after 4 hours most of the toxin is detected intracellularly, as shown ER indicates endoplasmic reticulum; N, nucleus
 Matussek A. Blood 2003; 102 (4): 1323-1332

Estudios Clínicos han demostrado que mediadores inflamatorios circulantes incluyendo interleukinas, chemokinas y proteínas de respuesta aguda se encuentran anormalmente elevadas en niños con HUS D+

Pediatr. Nephrol. 13(9), 1999.
Pediatr. Infect. Dis. J.14(7):594-598, 1995.
Pediatr. Nephrol. 9(6):694-699, 1995
Pediatr. Infect.Dis.J. 17:899-904, 1998

Niveles de citoquinas circulantes en SUH D+



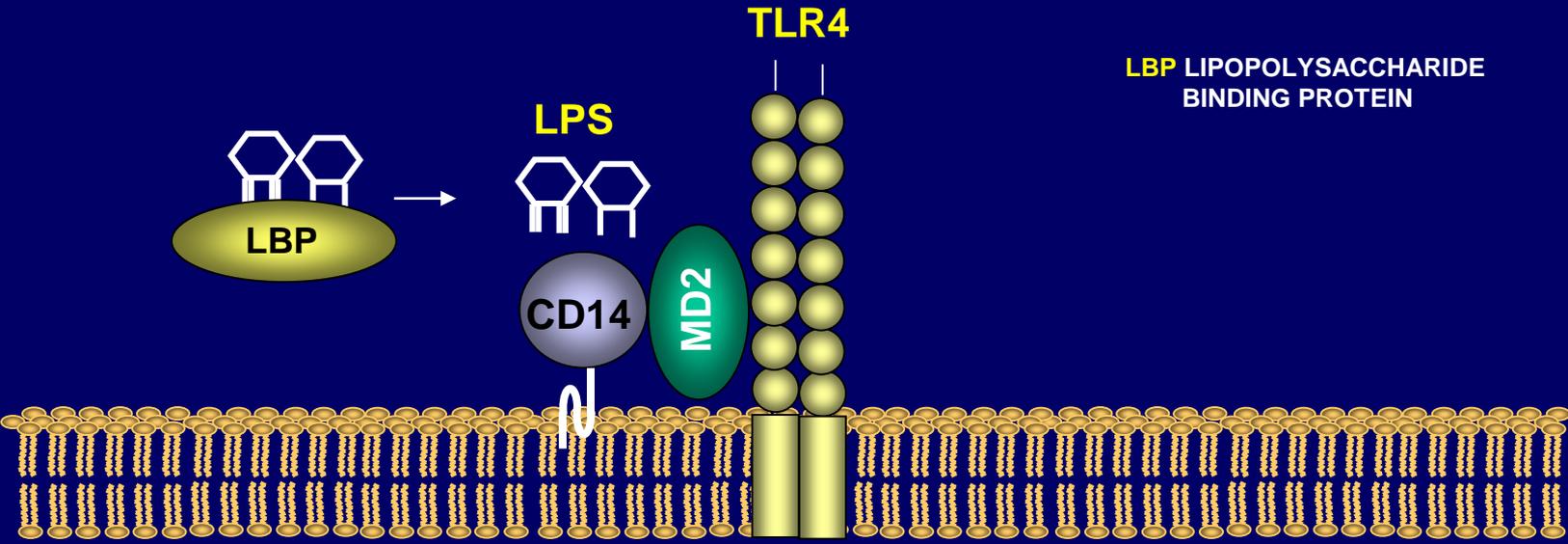
PATOFISIOLOGÍA DE SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO D+

EL lipopolisacárido(LPS), factor de virulencia de E coli es un componente de la membrana de esta bacteria Gram- negativa con capacidad de estimular la inmunidad innata y disparar la respuesta inflamatoria

Toll like Receptor 4

Toll like Receptor 4, es un receptor de membrana que reconoce al lipopolisacárido bacteriano, el cual está incluido en los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) e interviene en la respuesta celular inmune innata inicial.

ACTIVACIÓN DE TOLL-LIKE RECEPTOR 4 (TLR4) POR LPS EN POLIMORFONUCLEARES



LBP LIPOPOLYSACCHARIDE BINDING PROTEIN

CYTOPLASM

I κ B KINASE SIGNALOSOME COMPLEX

MAPKs ACTIVATION

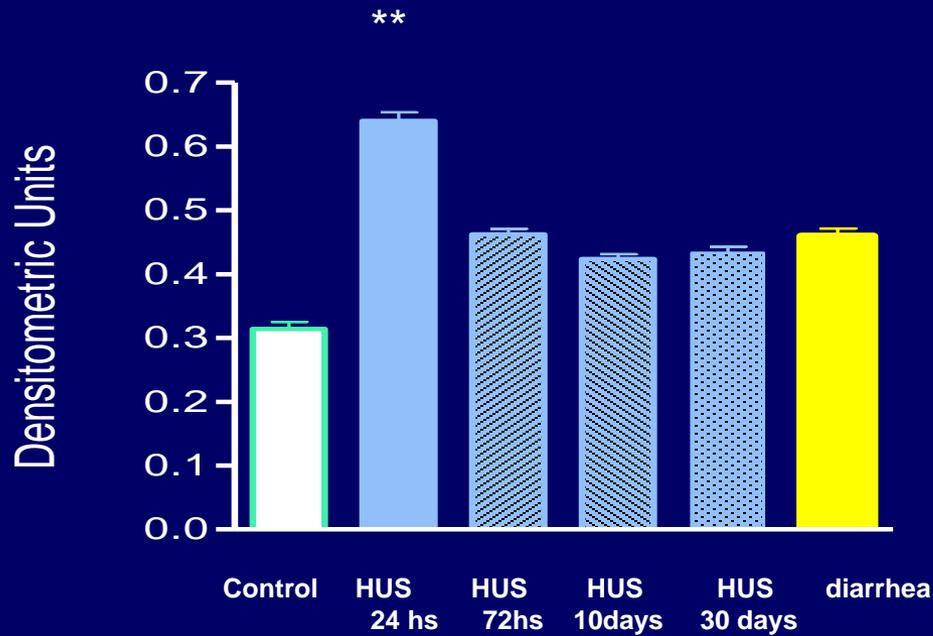
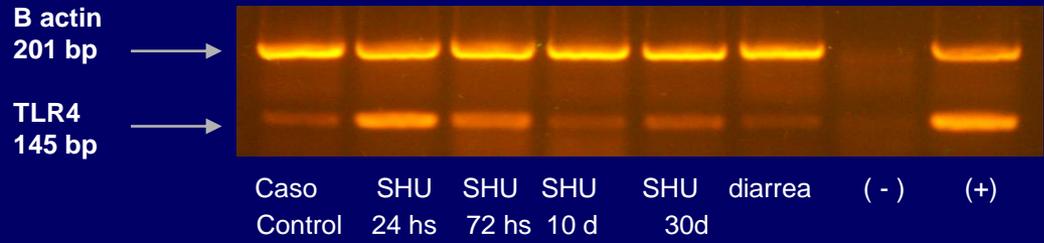
NF κ B

NUCLEUS

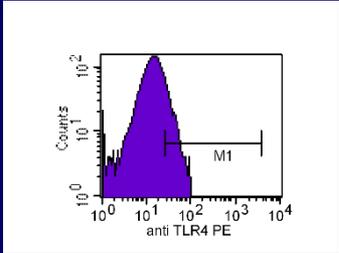
NF κ B

NF κ B ES TRANSLOCADA AL NUCLEO, DONDE SE UNE A TARGET GENES PARA INICIAR LA TRANSCRIPCIÓN DE CITOKINAS

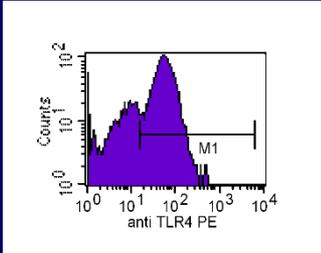
Expresión de ARNm de TLR4 por RT-PCR



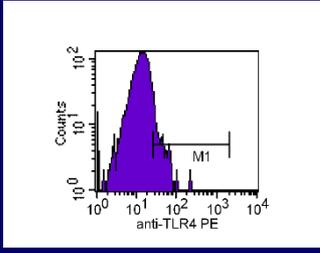
Expresión de células positivas para TLR4 en neutrófilos por Citometría de Flujo



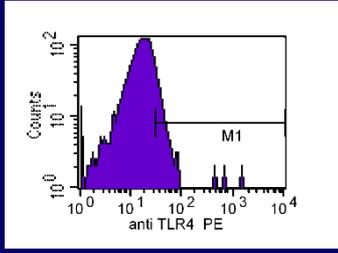
Control



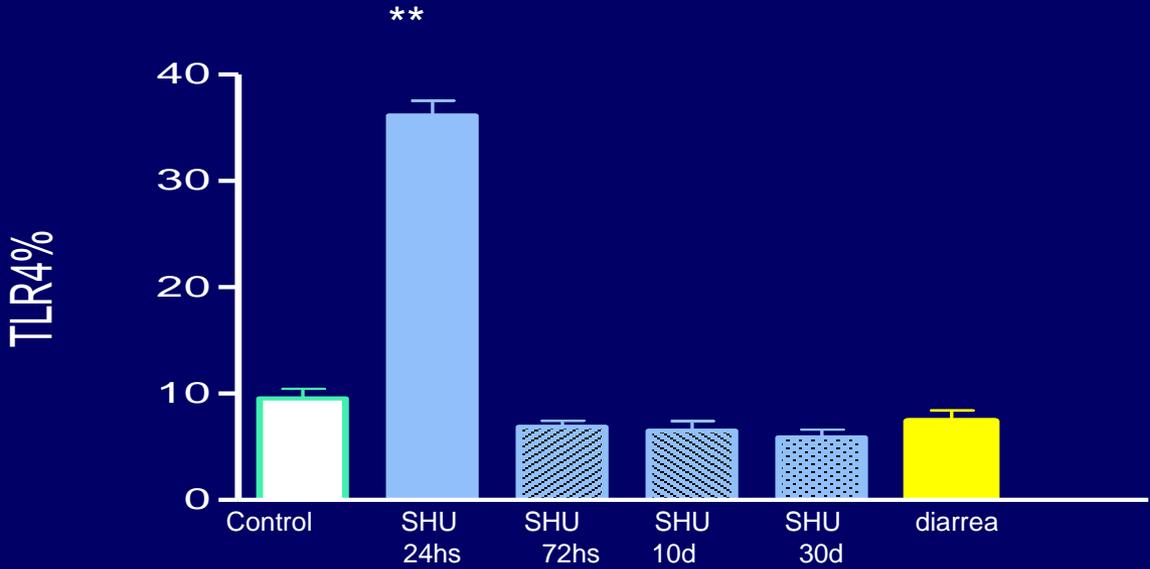
SHU 24hs neutrófilos



SHU 72 hs neutrófilos

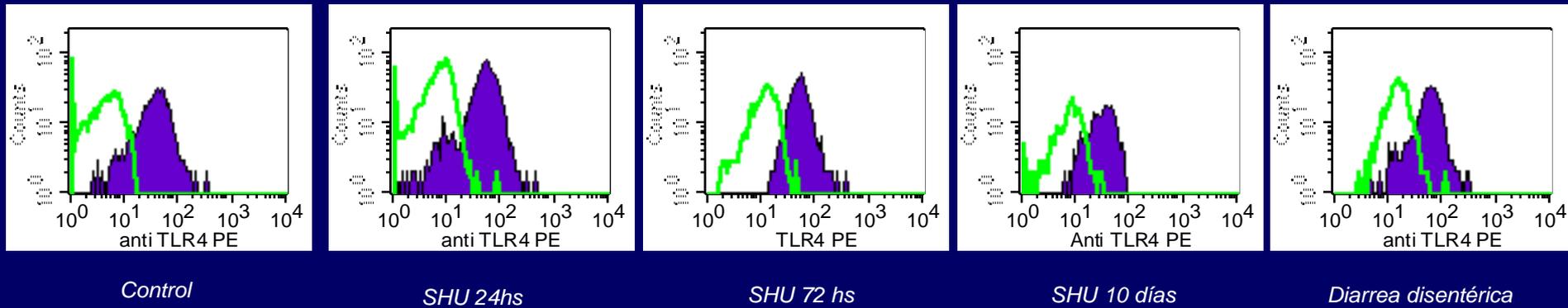


Diarrea disentérica



Expresión de células positivas para TLR4 en monocitos

Citometría de Flujo



Control

SHU 24hs

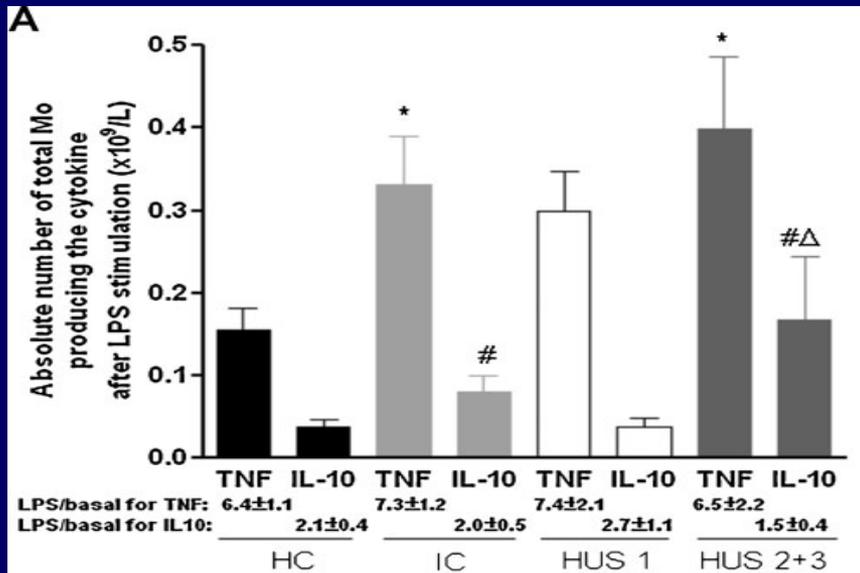
SHU 72 hs

SHU 10 días

Diarrea disentérica

Pediatr Nephrol. 2012(3):407-15

Citoquinas intracelulares en monocitos



B

TNF- α /IL-10 ratio

	HC	IC	HUS 1	HUS 2+3
CD14+	7.8±2.2	6.6±1.8	13.4±4.7	9.6±5.3

Estos hallazgos experimentales y clínicos indican el importante rol de STxs y LPS en la inducción de la respuesta inflamatoria del huésped

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

LA CAUSA Y MECANISMO DE LA LESIÓN DE LA CÉLULA ENDOTELIAL Y EL MECANISMO DE TROMBOSIS SON LOS HECHOS FISIOPATOLÓGICOS MÁS IMPORTANTES Y AUN NO TOTALMENTE CONOCIDOS EN SUH

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

TOXINA SHIGA



CÉLULA ENDOTELIAL



Activación de plaquetas
Activación de moléculas de adhesión
Incremento de la agregación plaquetaria
Defecto en la función plaquetaria
Disminución Fibrinolisis



TROMBOSIS MICROCIRCULACION

SINDROME UREMICO HEMOLITICO

EXPRESIÓN DE RECEPTORES Gb3

- a- Endotelio vascular**
- b- Células epiteliales de túbulo renal**
- c- Células mesangiales de glomérulo - médula renal-**
- d- Cerebro-Cerebelo**
- e- Corazón**
- f- Hígado- Bazo**
- LA DISTRIBUCIÓN DE RECEPTORES EXPLICA LA DIFERENTE LOCALIZACIÓN ORGÁNICA DE LAS LESIONES.**
- LA AFECTACIÓN DE LOS ORGANOS SE ACENTUA DE ACUERDO AL NÚMERO DE RECEPTORES**

SINDROME UREMICO HEMOLITICO TIPICO (D+)

- **PRODROMO:-GASTROENTERITIS AGUDA
SANGUINOLENTA-VOMITOS-FIEBRE**
- **FASE AGUDA**
- **ANEMIA :Esquizocitos-Reticulocitos LDH**
- **PLAQUETOPENIA**
- **LEUCOCITOSIS**
- **INSUFICIENCIA RENAL AGUDA**

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO TÍPICO (D+)

- Sistema Nervioso Central: Irritabilidad-
somnolencia -Convulsiones-Hemiparesia. Coma
- Causas: -Hiponatremia dilucional -Edema
cerebral- Microtrombos -Hemorragia SNC
- Aparato Digestivo:- Perforación -Invaginación
intestinal -Pancreatitis
- Aparato Cardiovascular:-Sobrecarga de volumen -
Miocardiopatía-Aneurismas

SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO PRONÓSTICO

- **SEVERIDAD DE LAS COMPLICACIONES DIGESTIVAS**
- **NEUTROFILIA INTENSA AL INGRESO**
- **AFECCIÓN NEUROLÓGICA SEVERA**
- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL SOSTENIDA**
- **LESIÓN HISTOLÓGICA CON PREDOMINIO ARTERIOLAR**
- **OLIGOANURIA > 15 DIAS**

Evidencias clínicas permiten sugerir la inducción de una respuesta inflamatoria amplificada del huésped en Síndrome Urémico Hemolítico

Pacientes SHU D+ Símil Shock Séptico

La injuria endotelial producida por toxina Shiga(Stx) e intensificada por el aumento de síntesis y liberación de citoquinas con la consecuente activación y reclutamiento de polimorfonucleares, permite establecer una similitud entre Síndrome Urémico Hemolítico y Shock Séptico respecto al mecanismo de respuesta inflamatoria amplificada.

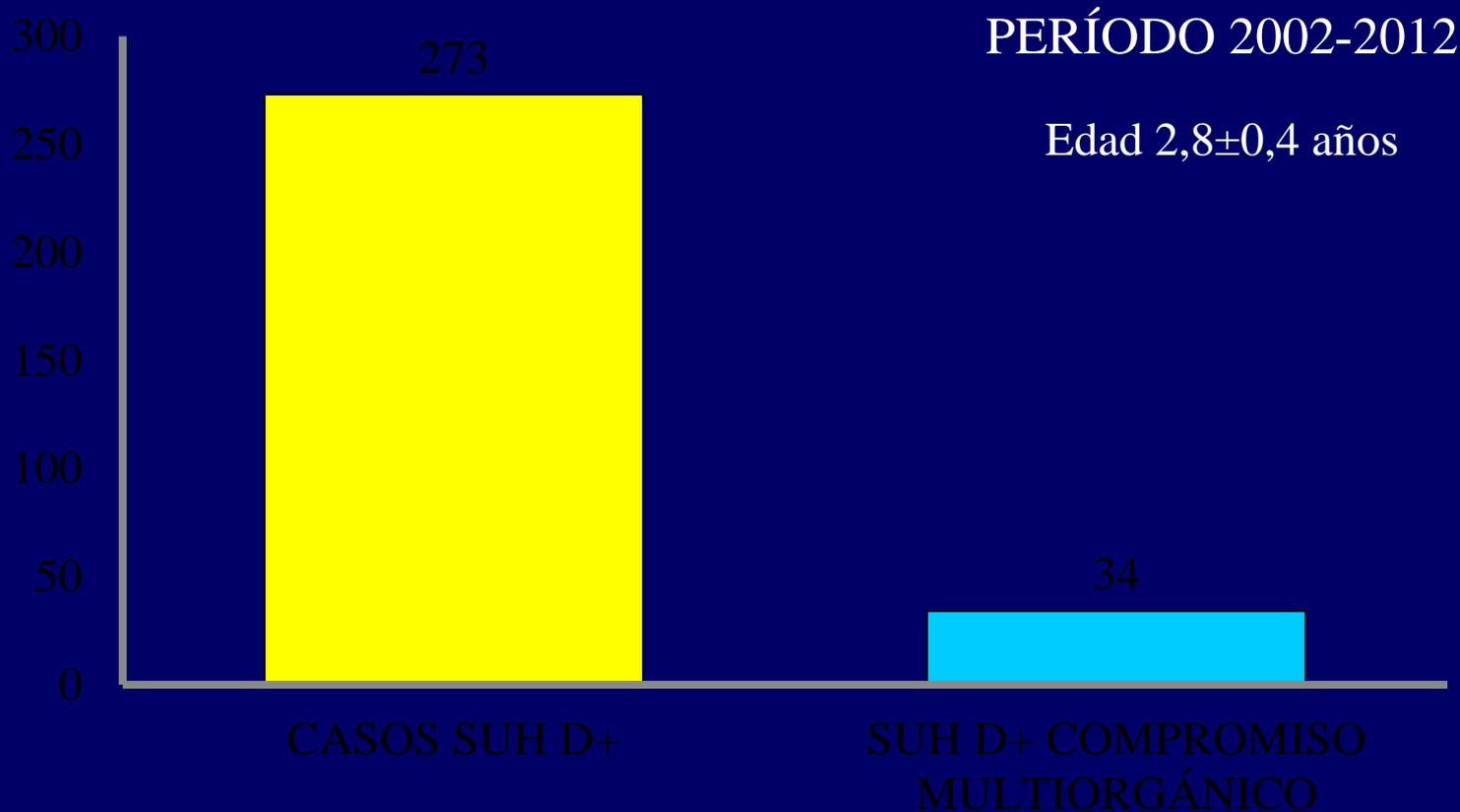
POSTDIARRHEAL SHIGA TOXIN-MEDIATED HEMOLYTIC UREMIC
SYNDROME SIMILAR TO SEPTIC SHOCK

PATRICIA G. VALLES¹, SILVIA PESLE¹, LAURA PIOVANO², ELIZABETH DAVILA², MIRTA PERALTA¹,
ILIANA PRINCIPI¹, PATRICIA LO GIUDICE¹

- Estudio prospectivo (1999 y 2003) en 12 pacientes (edad 2.8 ± 0.6 años) que desarrollaron SUH D+ y evidencia serológica de toxina Shiga.
- Los pacientes presentaron en fase inicial parámetros hemodinámicos compatibles con shock séptico y compromiso neurológico grave.

**SEVERO COMPROMISO MULTISISTÉMICO EN
PACIENTES CON SINDROME URÉMICO HEMOLÍTICO D+**

Hospital H Notti

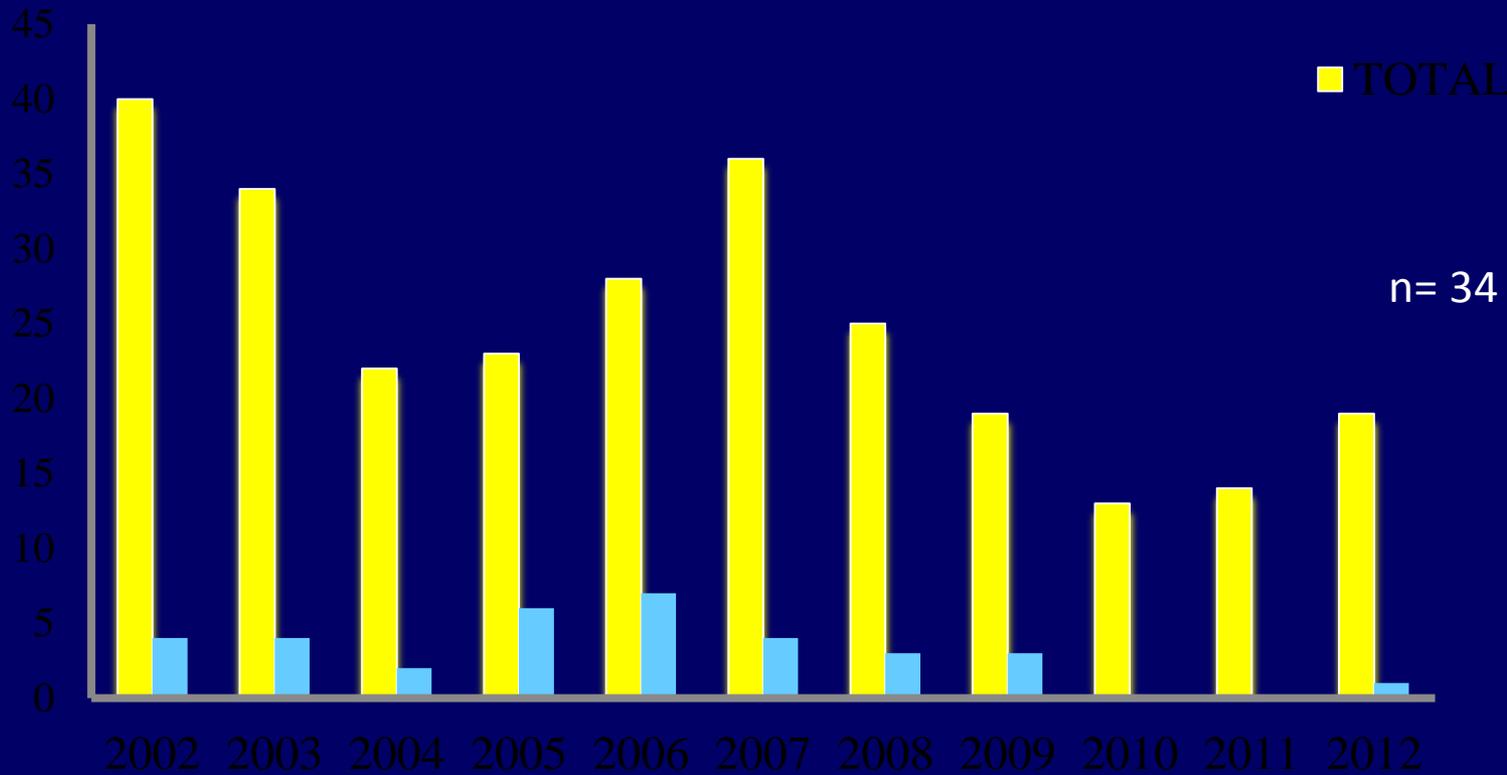


- Incidencia SUH Mendoza rango 2,9-8,8 casos por 10^5 menores de 15 años.
- Incidencia casos SUH D+ compromiso multiorgánico rango 0,1-0,25 casos por 10^5 menores de 15 años.

SUH D+ en MENDOZA

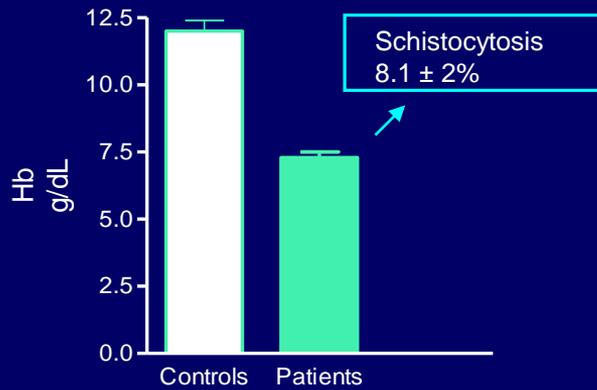
N= 273

■ TOTAL CASOS

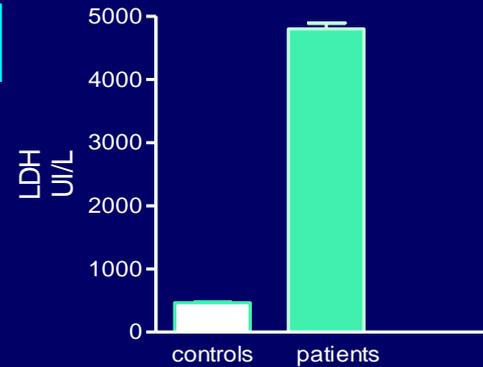


Diagnóstico Síndrome Urémico Hemolítico D+

Hemoglobin

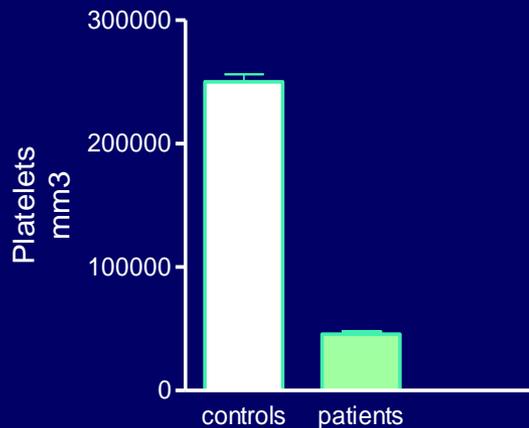


Lactate Dehydrogenase

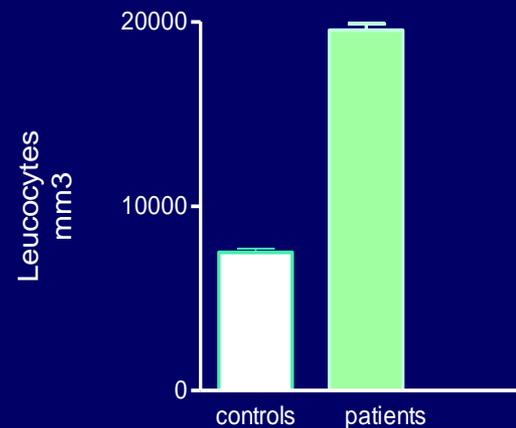


N:34

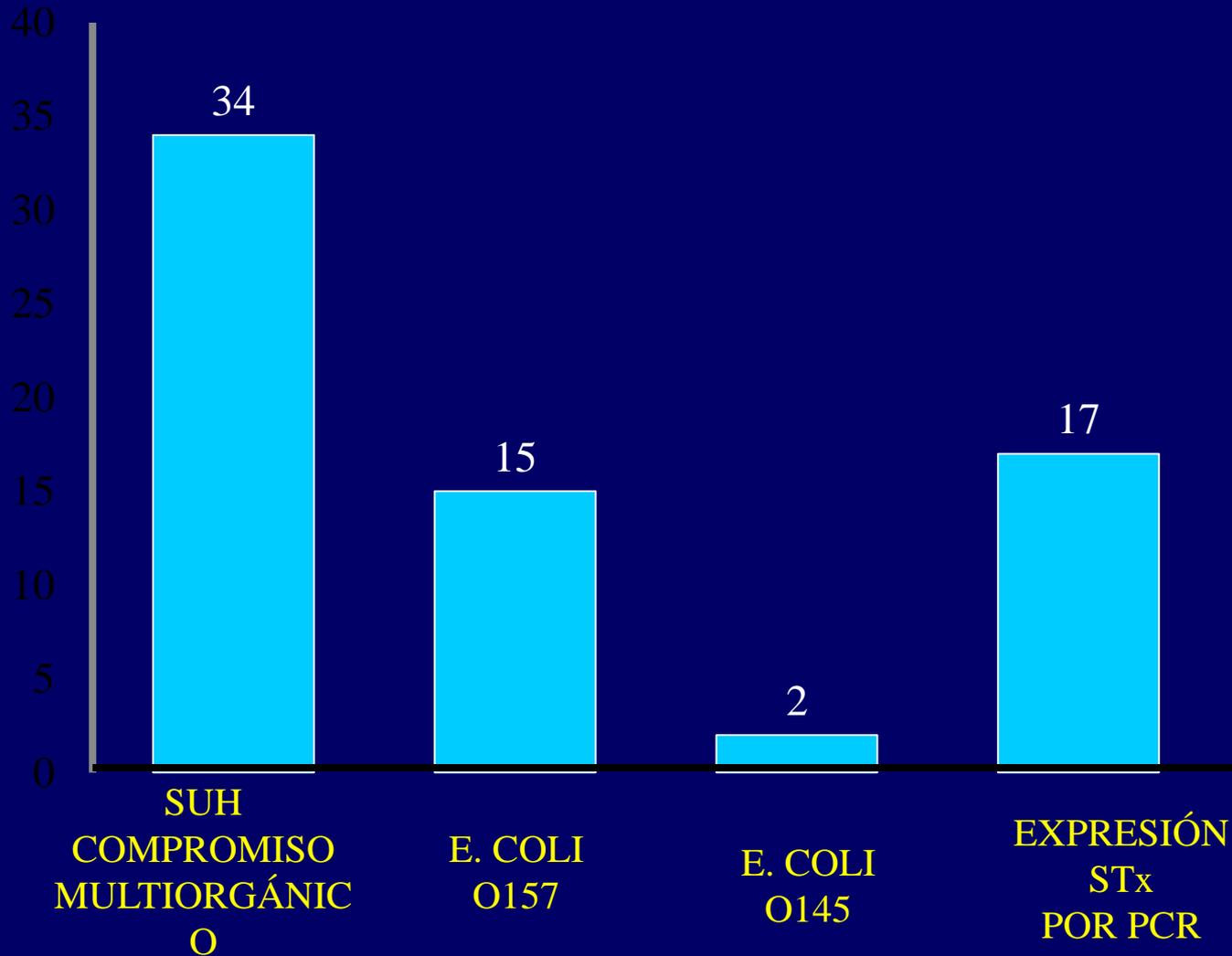
Platelets



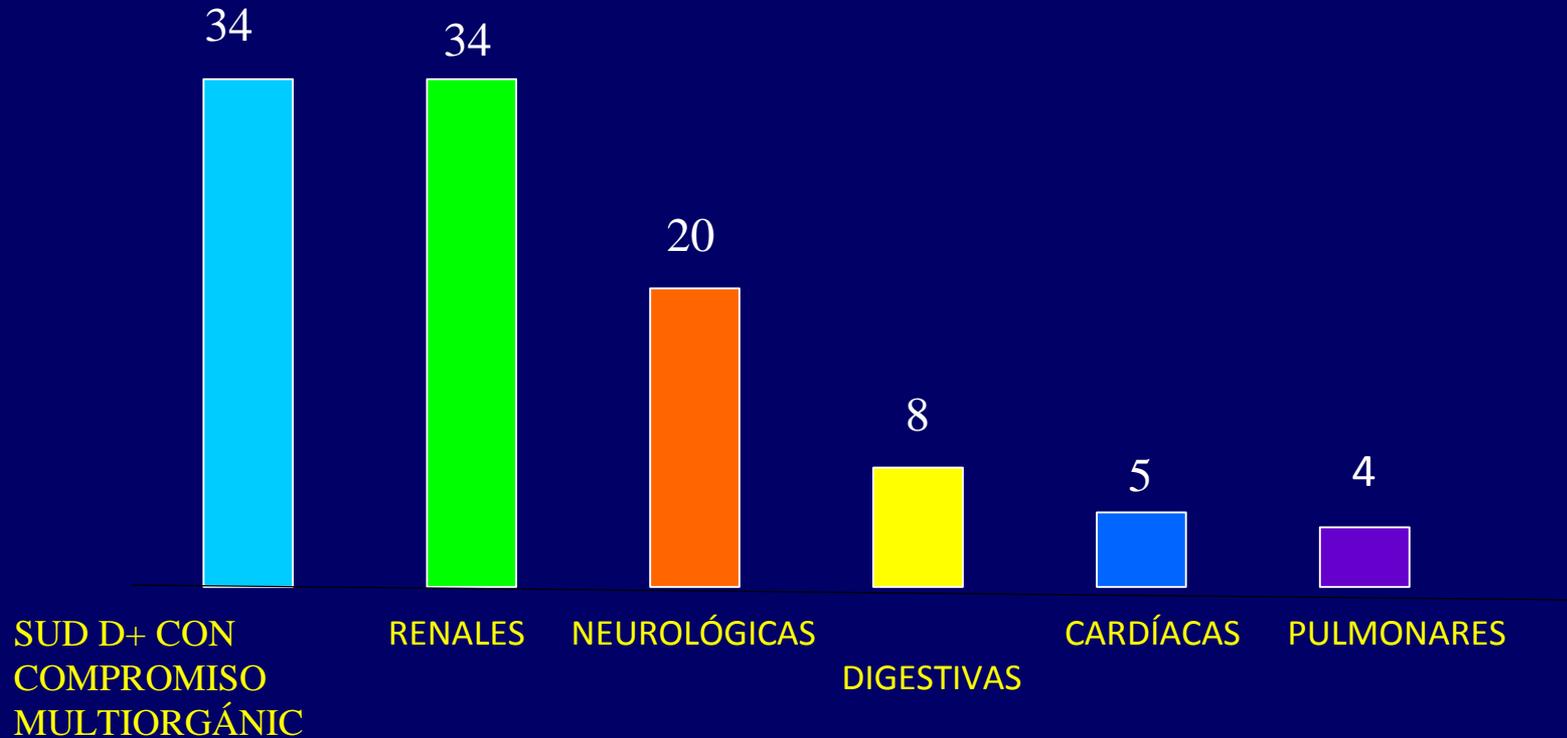
Leucocytes



ESTUDIO MICROBIOLÓGICO



COMPLICACIONES



INTERNACIÓN UNIDAD TERAPIA INTENSIVA 23±16 DÍAS

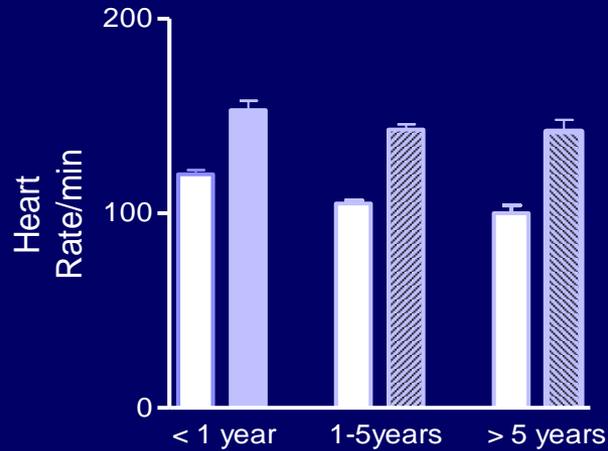
INCREMENTO DEL PRISM SCORE 20±2

D+ HUS patients. Severe Clinical Presentation

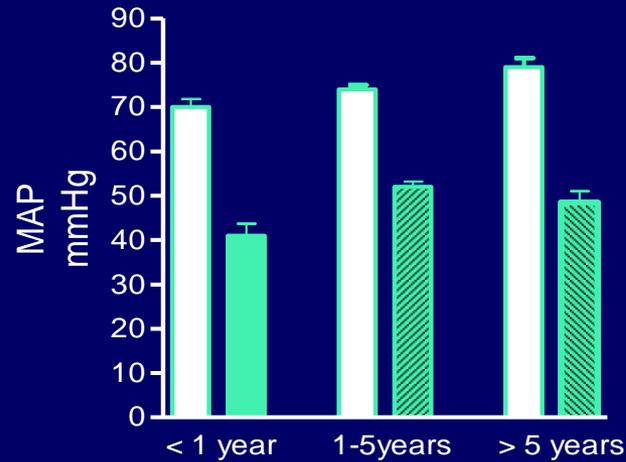
Hemodynamic Parameters

N:34

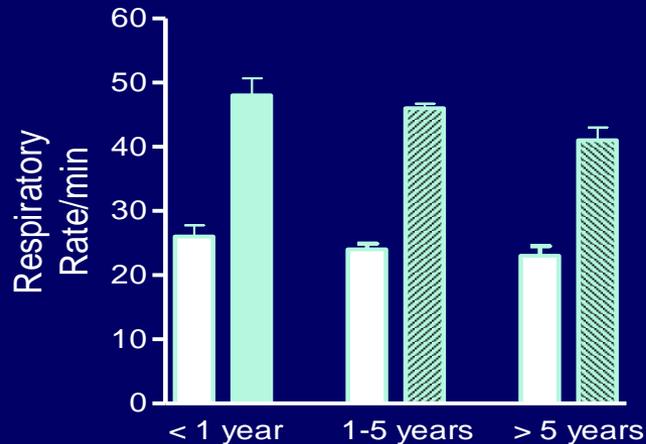
Heart Rate

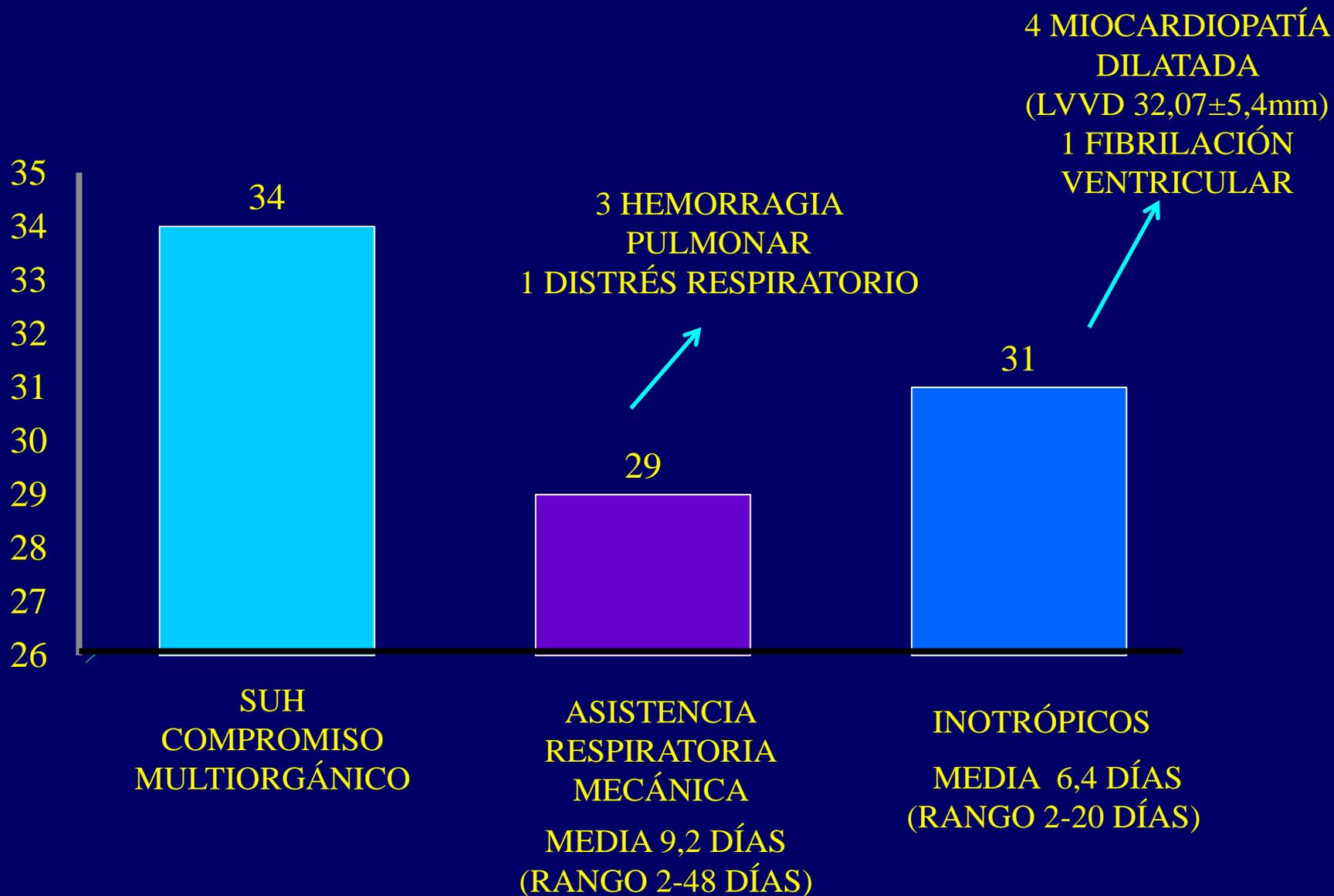


MAP



Respiratory Rate



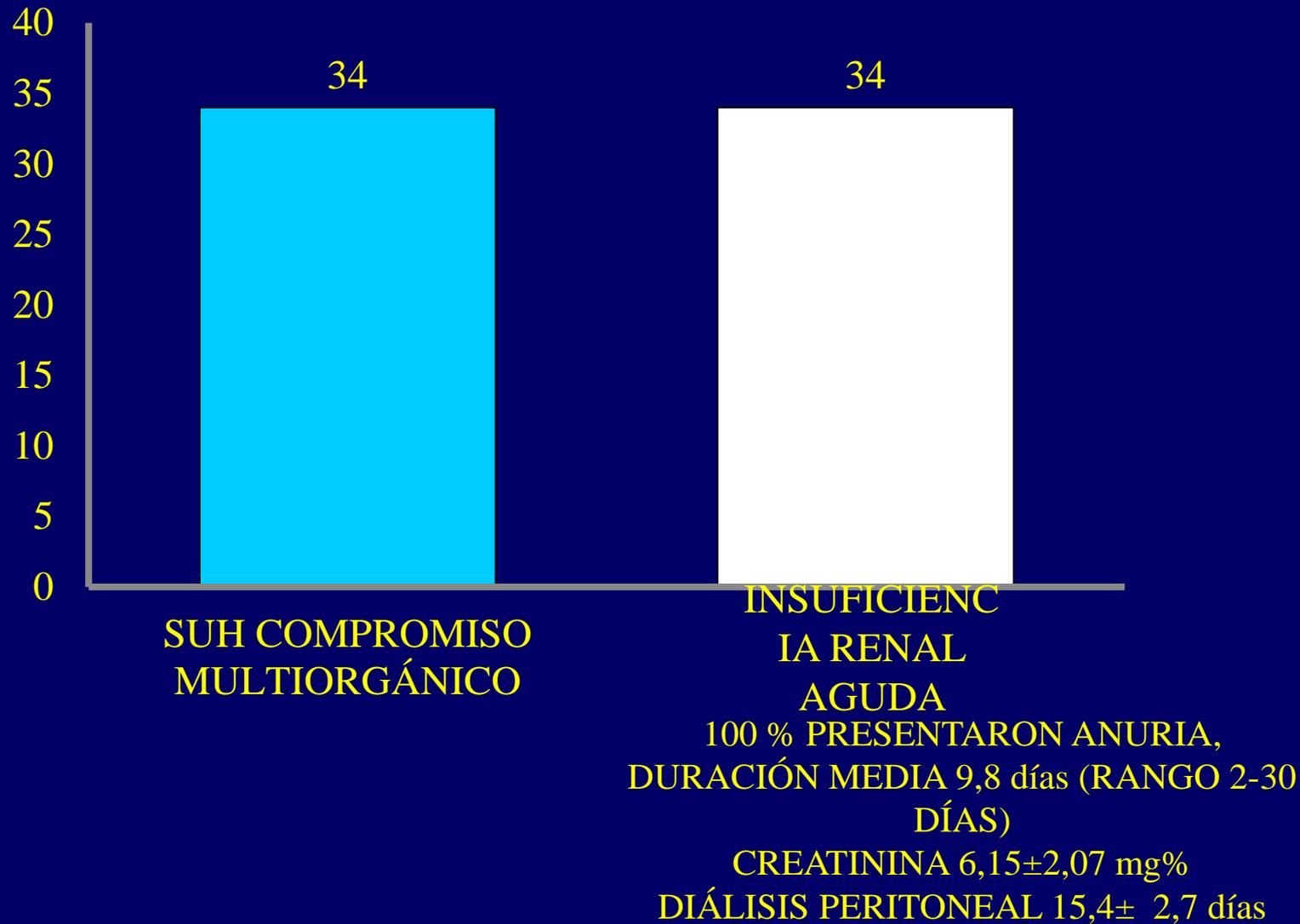


SUH
COMPROMISO
MULTIORGÁNICO

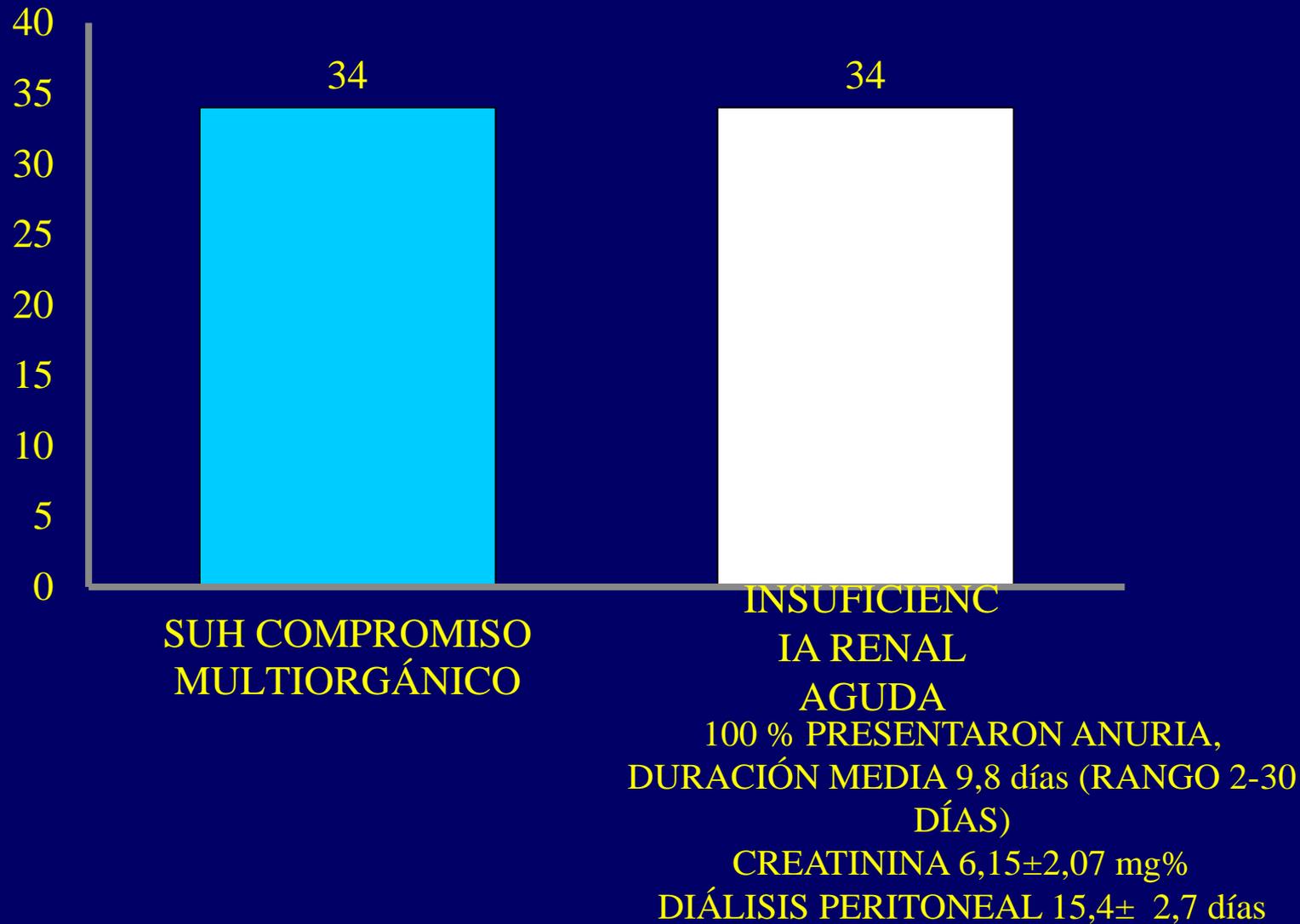
ASISTENCIA
RESPIRATORIA
MECÁNICA
MEDIA 9,2 DÍAS
(RANGO 2-48 DÍAS)

INOTRÓPICOS
MEDIA 6,4 DÍAS
(RANGO 2-20 DÍAS)

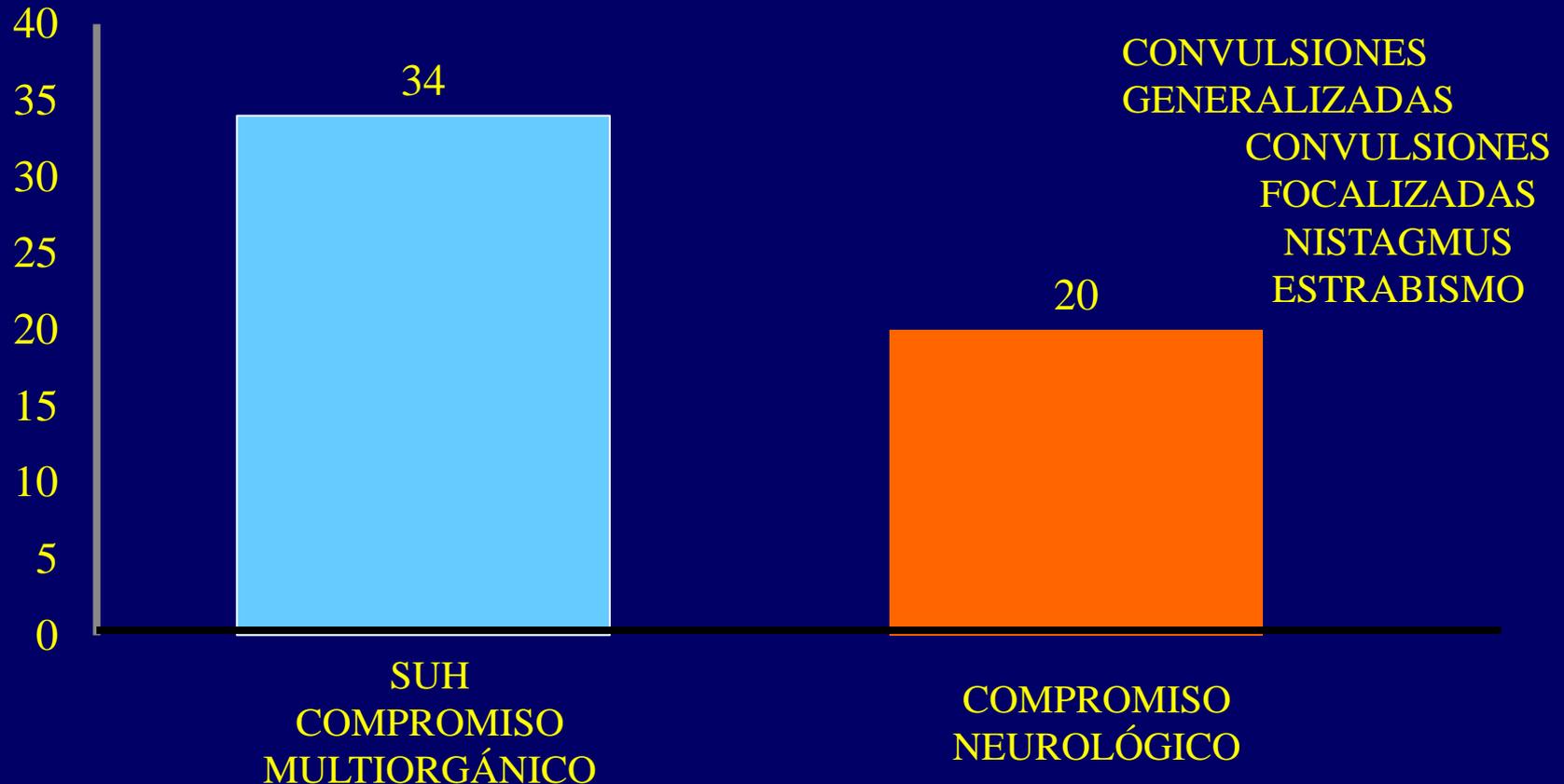
COMPLICACIONES RENALES



COMPLICACIONES RENALES

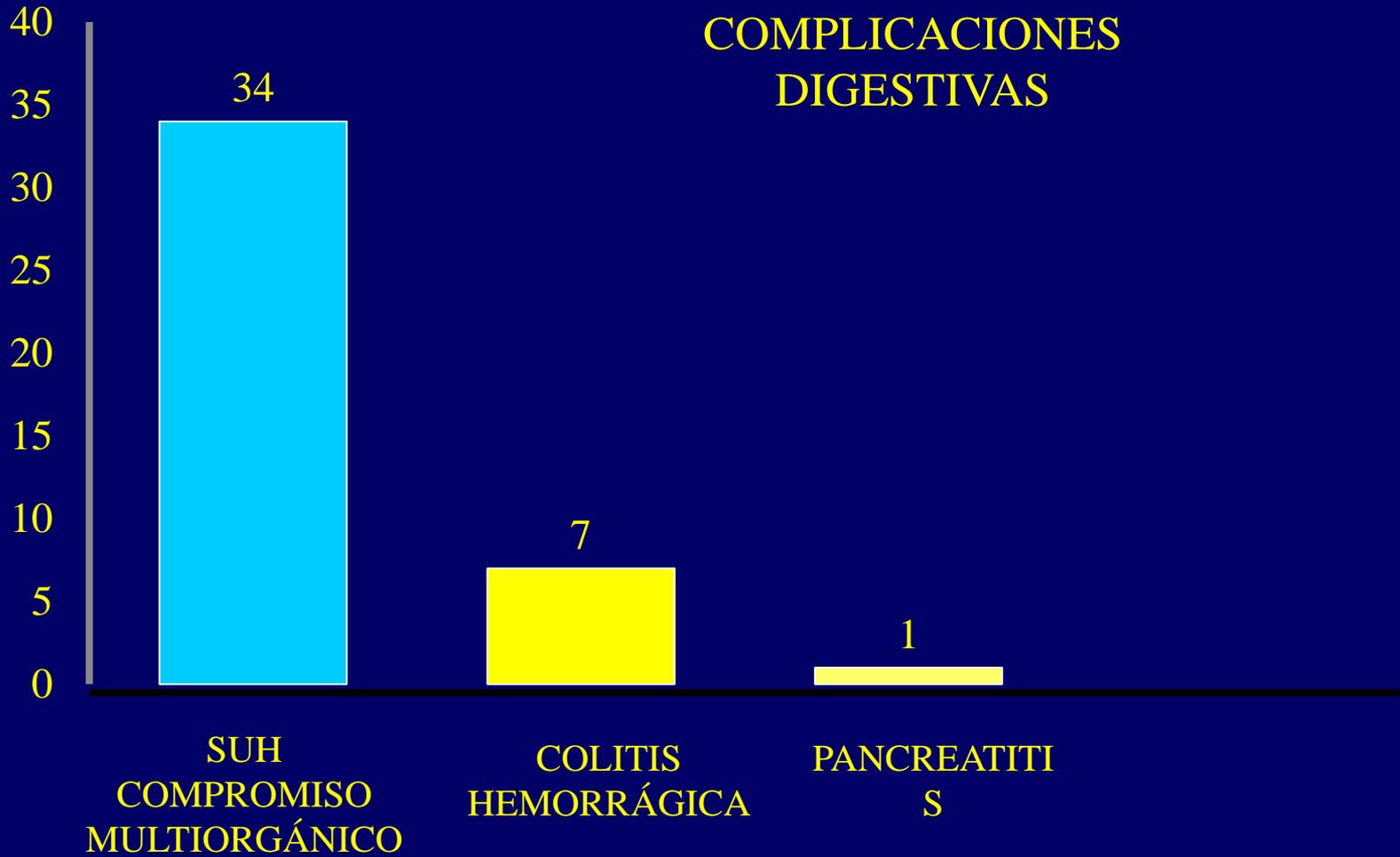


COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

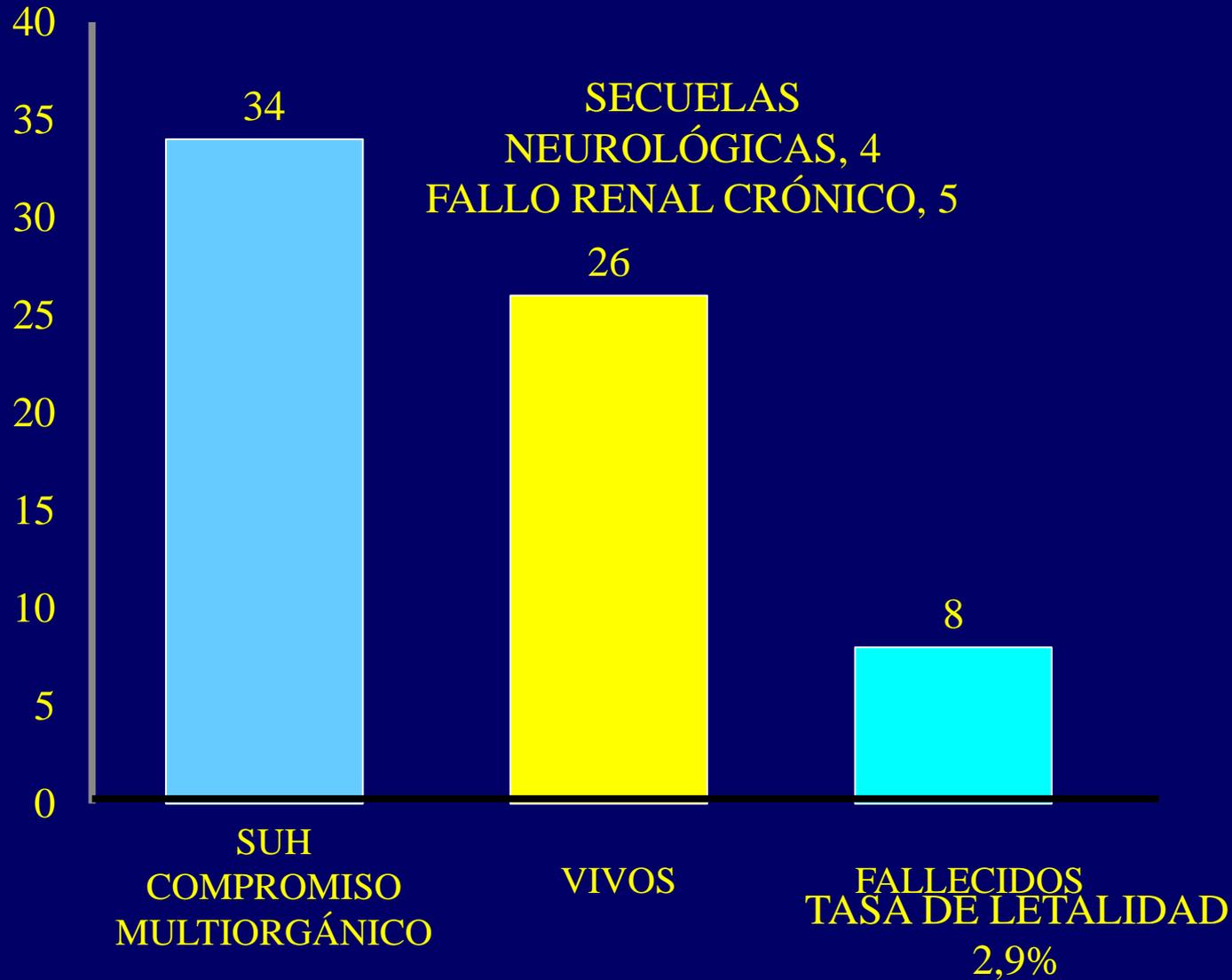


DURACIÓN $6,3 \pm 1$ DÍAS
12 HALLAZGOS PATOLÓGICOS EN
TOMOGRFÍA CEREBRAL

COMPLICACIONES DIGESTIVAS



EVOLUCIÓN



Severo Compromiso en Pacientes SUH D+

Secuelas Neurológicas. Glasgow Outcome Scale (GOS)

GOS 3 (persistente y severas minusvalías): 2 pacientes

GOS 4 (moderada minusvalías) :2 pacientes

Secuelas Renales

Fallo renal crónico:5 pacientes

Proteinuria (27 ± 7 mg /k /24h): 8 pacientes

El grave compromiso en la etapa aguda de este grupo de pacientes sugiere una amplificada respuesta inflamatoria luego de la exposición a toxina shiga y/o al lipopolisacárido de la *Escherichia coli*.

ESTRATEGIAS FUTURAS

- > **Difusión del conocimiento de la enfermedad**
- > **Educación continua a la comunidad sobre medidas de prevención**
- > **Líneas de investigación relacionadas al conocimiento de los mecanismos involucrados en la enfermedad**

¿ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DE COMPLEMENTO?

¿FUTURAS TERAPIAS?

Muchas Gracias

