

## Compromiso cerebrovascular agudo en síndrome hemolítico urémico: descripción de dos casos pediátricos

### Acute Cerebrovascular events associated to hemolytic uremic syndrome: Description of two pediatric cases

López M.<sup>a</sup>, Huete I.<sup>b</sup>, Marta Hernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC)

<sup>b</sup>Departamento de Radiología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC)

Recibido el 1 de noviembre de 2016; aceptado el 1 de marzo de 2017

#### Resumen

**Introducción:** El Síndrome Hemolítico Urémico asociado a diarrea (SHU+D) es un desorden multi-sistémico en el cual el compromiso neurológico se asocia a empeoramiento del pronóstico. Una causa importante de daño neurológico permanente es el compromiso cerebrovascular. **Objetivo:** Reportar dos casos pediátricos de SHU+D con compromiso neurológico severo debido a patología cerebrovascular y revisar la literatura disponible. **Casos clínicos:** Dos niños de 15 y 21 meses, previamente sanos, debutaron con convulsiones y compromiso de conciencia dentro de la primera semana de un SHU+D. Ambos presentaron hipertensión, falla renal aguda severa y déficit motor focal. Un niño mejoró significativamente su estado neurológico después de cinco sesiones de plasmaféresis. La resonancia magnética encefálica, mostró en el primer niño infartos bilaterales múltiples de vasos pequeños y lesiones de sustancia blanca. En el segundo paciente se identificaron extensos infartos bilaterales en territorios de ambas arterias cerebrales medias. Al año del evento agudo, ambos niños con déficit funcional marcado; el primer paciente evolucionó con retraso del desarrollo del lenguaje y hemiparesia espástica; el segundo persistió con cuadriparesia espástica, epilepsia con mal control de crisis y marcado deterioro funcional. **Conclusión:** Aunque la mayoría de los niños con SHU+D y compromiso cerebral no presentan secuelas a largo plazo, la patología cerebrovascular en el período agudo puede causar daño permanente, por lo que, además del manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión y falla renal, las terapias dirigidas a mecanismos fisiopatológicos específicos desencadenantes del compromiso vascular podrían mejorar el pronóstico.

#### Palabras clave:

Ictus en pediatría, insuficiencia renal aguda, microangiopatía trombótica, discapacidad, Síndrome Hemolítico Urémico

## Abstract

**Introduction:** Diarrhea-associated Hemolytic Uremic Syndrome (D+HUS) is a multisystem disorder in which neurological involvement (35 to 50%) is associated to adverse outcome. An important cause of a permanent neurological impairment is the cerebrovascular pathology. **Objective:** To report two pediatric cases of D+HUS with severe neurological involvement due to cerebrovascular disease, and review available literature. **Clinical cases:** Two previously healthy 15- and 21-month-old children debuted with seizures and impairment of consciousness within the first week of a D+HUS. Both presented hypertension, severe acute renal failure, and focal motor deficit. One child showed significant improvement in neurologic status after five sessions of plasmapheresis. Brain magnetic resonance showed in the first child multiple bilateral infarcts of small vessels and lesions of white matter. In the second patient, large bilateral infarcts on both middle cerebral arteries territories were identified. One year after the acute event, both children showed functional impairment; The first patient evolved with language delay and spastic hemiparesis; the second patient with spastic quadriplegia, epilepsy with poor seizure control and marked functional impairment. **Conclusion:** Although most of the children with D+HUS and brain involvement do not have long-term sequelae, cerebrovascular disease in the acute period causes permanent damage, and in addition to the management of electrolyte disturbances, hypertension, and renal failure, therapies directed at specific pathophysiological mechanisms that trigger vascular compromise may improve prognosis.

## Keywords:

Pediatric stroke, acute renal failure, thrombotic microangiopathy, disability, Hemolytic Uremic Syndrome

## Introducción

El síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea (SHU+D) es una patología multisistémica y la primera causa de falla renal aguda en niños menores de 4 años. Es gatillado en forma primaria por una infección gastrointestinal, cuyo agente etiológico más frecuentemente implicado es la *Escherichia Coli* Enterohemorrágica (ECEH) productora de shigatoxina (Stx) serotipo O157:H7. La triada de falla renal aguda, anemia hemolítica y trombocitopenia es distintiva y constituye la base del diagnóstico. La fisiopatología subyacente tiene como eje central el desarrollo de una microangiopatía trombótica que desencadena un desorden multisistémico con alteraciones hemodinámicas que pueden comprometer el sistema nervioso central (SNC) además de tractos gastrointestinales, páncreas, hígado y riñón<sup>1-4</sup>.

El compromiso neurológico asociado al SHU+D, ocurre en el 35 a 50% de los casos. En su patogénesis influyen la disfunción endotelial (mediada por la activación de la cascada del complemento inducida por la Stx), la hipertensión arterial y alteraciones hidroelectrolíticas (frecuentemente hiponatremia). Las diversas manifestaciones clínicas pueden revertir parcial o totalmente con el tratamiento habitual del cuadro de base. Sin embargo, en los casos en que existen alteraciones del parénquima encefálico, la morbilidad neurológica a largo plazo alcanza hasta al 50% de los sobrevivientes. En este sentido, la resonancia magnética (RM) encefálica permite identificar precozmente el compromiso isquémico y por

edema vasogénico de las distintas estructuras intracraneales<sup>5,6</sup>.

Hasta ahora, no existe una terapia específica para el tratamiento del SHU+D. La estabilización hemodinámica, del balance hidroelectrolítico, de la falla renal aguda y el manejo antihipertensivo son la base del tratamiento. Todos deben detectarse y tratarse precozmente incluyendo diálisis en falla renal aguda. No obstante, la plasmaféresis y el uso de antagonistas de proteínas del complemento podrían ser alternativas frente al compromiso severo del SNC<sup>7-10</sup>.

En Chile, según los datos de Zambrano y Prado, la incidencia de SHU+D es de aproximadamente 3-4/100.000 niños menores de 4 años, con una mortalidad del 2,9%<sup>11,12</sup>. No existen reportes específicos de las características y el pronóstico de los pacientes con alteraciones neurológicas en el período agudo. Por esta razón, en el presente trabajo describimos la clínica, imágenes y estado neurológico a los 24 meses de 2 niños con SHU+D y compromiso severo del SNC secundario a compromiso vascular, además de actualizar respecto a las alternativas terapéuticas existentes. Para este estudio, contamos con la dispensa del comité de ética en investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Casos clínicos

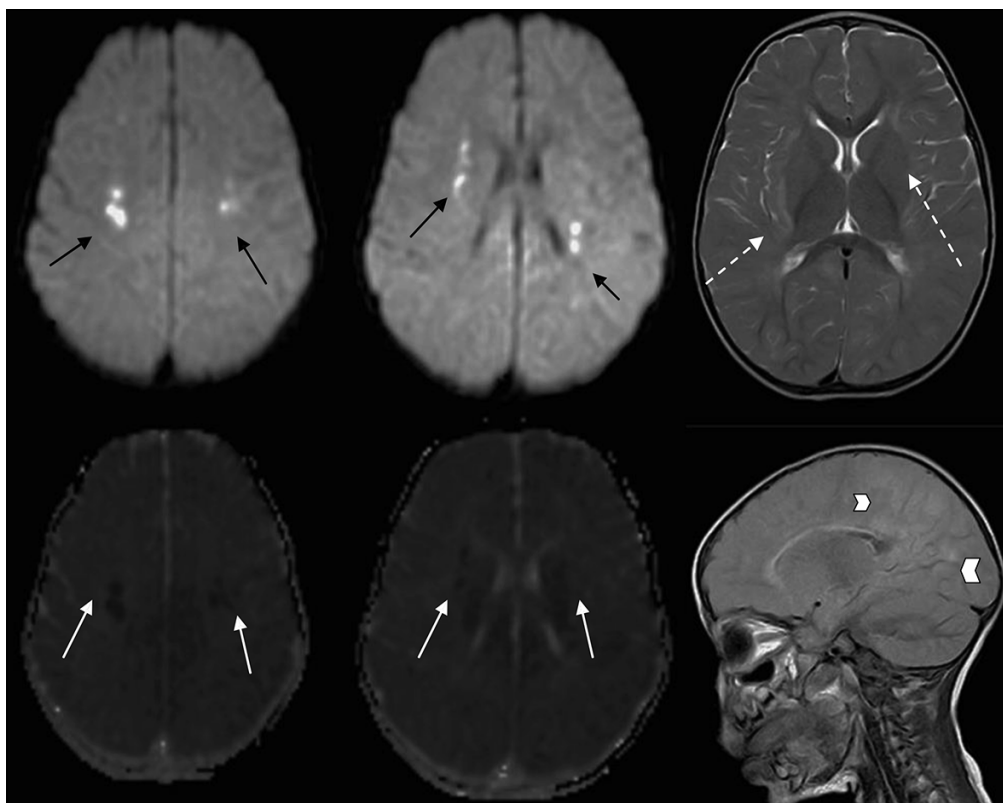
### Caso 1

Niño de 15 meses, previamente sano, sin antecedentes de importancia, que ingresó a un hospital rural

mientras estaban de vacaciones fuera de su región, por cuadro de diarrea aguda no disintérica de 6 días de evolución, asociada a vómitos explosivos y 3 episodios de crisis tónico-clónicas yuguladas con fenobarbital. Con exámenes concordantes con SHU+D, evolucionó con hipertensión arterial severa persistente y falla renal progresiva, por lo que se trasladó a nuestro centro para terapia de reemplazo renal. Durante la estadía en nuestra institución presentó mejoría renal y hemodinámica progresiva con el manejo farmacológico (furosemida, hidralacina y nifedipino), por lo que no requirió diálisis. Sin embargo, al 9° día de evolución requirió ventilación mecánica invasiva (VMI) por la persistencia de convulsiones generalizadas con deterioro del nivel de conciencia. La RM previa a la VMI mostró infartos agudos bilaterales en coronas radiadas y periventriculares asociado a lesiones de sustancia blanca parieto-occipitales (figura 1). Por la severidad del cuadro neurológico se realizó plasmaféresis (5 sesiones) con mejoría progresiva de conciencia y control de las crisis epilépticas. En la evolución neurológica a los 6 y 12 meses se constató retraso del desarrollo del lenguaje y hemiparesia espástica derecha. A los 24 meses sin nuevas crisis epilépticas, por lo que se suspende progresivamente el tratamiento antiepiléptico, sin reaparición de crisis (tabla 1).

## Caso 2

Niño de 21 meses, previamente sano, procedente de zona rural, quien inició diarrea aguda disintérica y vómitos. En forma ambulatoria se trató con furazolidona, pero por persistencia del cuadro con deshidratación severa ingresó al hospital de origen al tercer día, con hemograma y estudio de función renal normales. Al 6° día se constató deterioro del nivel de conciencia, palidez, edema generalizado y oliguria de instauración brusca, con alteraciones de laboratorio que confirman el diagnóstico de SHU+D. Por falla renal progresiva e insuficiencia respiratoria aguda secundaria a cuadro infeccioso intercurrente requirió peritoneo-diálisis y VMI, por 4 días. Posterior a la extubación persistió con compromiso de conciencia agregándose crisis tónicas generalizadas y déficit motor focal agudo. Las neuroimágenes (inicialmente tomografía computarizada de cerebro y posterior RM y angiografía cerebral) mostraron extensos infartos agudos en el territorio de ambas arterias cerebrales medias. Se trasladó a nuestro centro para manejo de la epilepsia refractaria sin respuesta a esquema de 3 fármacos. Ingresó vigil, con alteración cualitativa de conciencia, cuadriparesia espástica, trastorno de la deglución severo que requirió gastrostomía con funduplicación de Nissen. A los 2 años de seguimiento persistía con cuadriparesia espástica, epilepsia

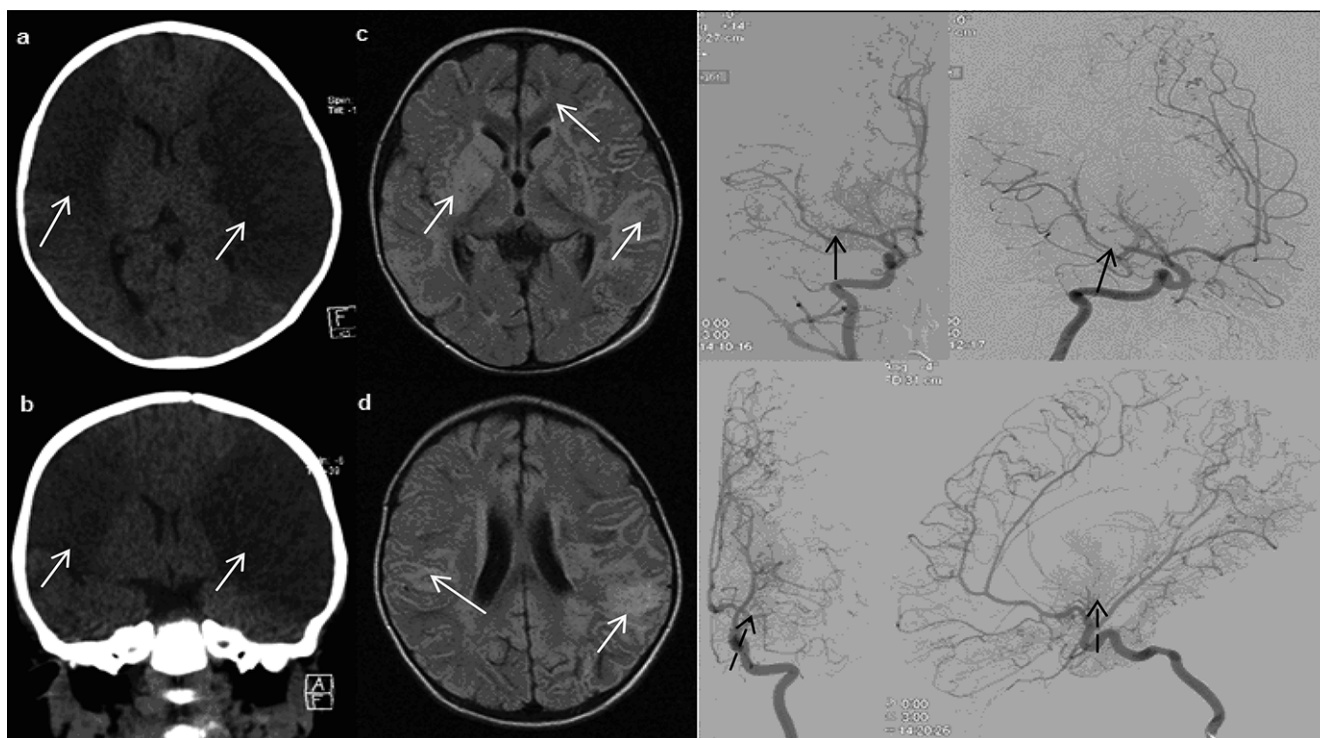


**Figura 1.** Paciente 1: Imágenes a las 18 h de inicio manifestaciones neurológicas muestran restricción de la difusión en centros semioviales bilaterales (figura a y b flechas blancas y negras) y tractos corticoespinales izquierdo y derecho (figuras c y d; flechas blancas y negras). Las imágenes en T2 (e, flecha punteada) y FLAIR (f, cabeza de flecha) muestran hiperintensidades bilaterales de cápsula externa (e) y parieto-occipitales (f)

**Tabla 1. Características clínicas y laboratorio de 2 niños con compromiso neurológico agudo y síndrome hemolítico urémico**

	Paciente 1	Paciente 2
Edad (meses)	15 meses	21 meses
Diarrea	no disintérica	disintérica
Compromiso neurológico (días desde inicio diarrea)		
Compromiso de conciencia	día 7	día 6
Convulsiones	día 7	día 13
Inicio ventilación mecánica	día 9	día 8
Presión arterial máxima (mmHg)	129/77	121/78
Cultivo deposiciones	(-)	(-)
PCR para verotoxina 1 y 2	día 12 (-)	día 20 (-)
Actividad de ADAMTS13	normal	normal
Hemograma		
Leucocitos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	14	17.9
Hematocrito (%)	22	26
Esquistocitos	(++)	(++)
Plaquetas ( $10^3/\text{mm}^3$ )	41	16
Creatinina (mg/dL)	3,4	3,6
Terapia de reemplazo renal	no	peritoneo-dialisis
Plasmaféresis (número)	5	no

PCR: reacción de polimerasa en cadena.



**Figura 2.** Cortes axial (a) y coronal (b) de TAC cerebral Paciente 2. Inicial (8° día) Extensas hipodensidades de los territorios de las arterias cerebrales medias (ACM) izquierda y derecha (flechas blancas). Imágenes de RM en FLAIR a los 21 días muestra compromiso bilateral difuso cortical, subcortical y de ganglios basales por infartos agudos (c, d, flechas blancas). La angiografía muestra oclusión de la rama M2 de la ACM derecha (arriba, flecha continua negra) y oclusión de rama M1 de la ACM izquierda (abajo, flecha punteada negra).

con regular control de crisis y marcado deterioro funcional, pero con alimentación oral y contacto ocular conservado (tabla 1).

## Discusión

Cerca de la mitad de los pacientes con SHU+D presentan manifestaciones neurológicas agudas, tales como cefalea, compromiso cualitativo y cuantitativo de conciencia, alteraciones del lenguaje, trastornos del movimiento, debilidad y crisis epilépticas, las que habitualmente son secundarias al edema cerebral provocado por la hiponatremia asociada. Aunque en la población pediátrica el compromiso agudo del SNC es descrito como transitorio y reversible, estudios en adultos sugieren que la frecuencia de deterioro cognitivo en niños probablemente está subestimada<sup>13</sup>.

Nuestros pacientes presentaron complicaciones neurológicas graves asociadas al SHU+D, evolucionando en ambos casos con secuelas motoras y cognitivas permanentes además de epilepsia. Si bien, en estos niños el deterioro neurológico fue evidente, es relevante realizar un estudio neuropsicológico de forma estandarizada a todos los pacientes con manifestaciones neurológicas en el curso de un SHU+D para definir necesidad de terapias específicas. Los estudios retrospectivos de series clínicas con un elevado número de pacientes pediátricos, han constatado compromiso severo del SNC durante el período agudo del SHU+D en el 25,6% de los casos, con déficits persistentes en la quinta parte de ellos y mortalidad del 17%, lo que estaría asociado a lesiones desmielinizantes e isquemia del parénquima encefálico<sup>4,14</sup>.

En las imágenes de nuestros pacientes, se observaron lesiones isquémicas simétricas y bilaterales. En el paciente 1 se observaron además, lesiones difusas de sustancia blanca en el período subagudo-crónico. En el paciente 2 se confirmó la estenosis de las ramas M1 y M2 de ambas arterias cerebrales medias, probablemente en el contexto de daño endotelial por Stx. Un estudio retrospectivo que incluyó 52 niños con SHU+D y compromiso neurológico severo<sup>14</sup>, demostró una elevada frecuencia de lesiones focales en territorios de circulación terminal. En dicho estudio no hubo correlación estadísticamente significativa entre la localización de la lesión y el pronóstico, a diferencia de nuestros casos donde, las lesiones neuroradiológicas tuvieron una alta concordancia con las secuelas a largo plazo.

Las lesiones cerebrovasculares observadas en la RM dependen de los cambios fisiopatológicos subyacentes a lo largo del curso de la enfermedad, en general son de 3 tipos:

- 1) Infartos hemodinámicos con o sin transformación hemorrágica de vasos terminales localizados en los

ganglios basales y sustancia blanca periventricular durante la fase aguda.

- 2) Edema citotóxico cortical por necrosis coagulativa con distribución en parches durante la fase subaguda debido fundamentalmente a microangiopatía de grandes vasos.
- 3) Edema vasogénico simétrico predominante en regiones parieto-occipitales por daño endotelial de origen multifactorial (fuertemente asociado a la hipertensión arterial prolongada o ictal) durante la fase tardía (encefalopatía por hiperperfusión encefálica, antiguamente conocida como leucoencefalopatía reversible posterior)<sup>13,15-18</sup>.

Actualmente, se han descrito nuevas técnicas en la RM cerebral como las secuencias de susceptibilidad (SWI: *Susceptibility-Weighted Imaging*). Estas secuencias, detectan cambios hemodinámicos encefálicos hasta en el 92% de los pacientes sintomáticos, visualizados como pérdida del contraste venoso que reflejaría el aumento del flujo sanguíneo cerebral por anemia aguda severa. Esta nueva técnica permitiría la detección precoz de los niños con alto riesgo de daño encefálico por bajo flujo, permitiendo un manejo óptimo de su patología<sup>19</sup>.

Como se mencionó previamente, la corrección del trastorno hemodinámico, hidroelectrolítico, manejo de la hipertensión y falla renal aguda, es la base del tratamiento del compromiso neurológico en el SHU+D. Sin embargo, algunas terapias específicas relacionadas con las alteraciones fisiopatológicas subyacentes podrían mejorar los síntomas en el período agudo y reducir la morbilidad neurológica a largo plazo. En uno de nuestros pacientes, el uso de 5 sesiones de plasmaféresis se correlacionó con una mejoría sintomática rápida y significativa. Aunque Colic, en el 2011, demostró la disminución de complicaciones del SNC en adultos con SHU+D sometidos a plasmaféresis, estos resultados no han sido replicados con éxito en poblaciones pediátricas<sup>20</sup>, por lo que la indicación debe ser evaluada caso a caso.

En los últimos años ha aumentado el interés en el potencial beneficio del uso de antagonistas de proteínas del complemento, como el eculizumab (anticuerpo monoclonal que bloquearía de manera específica e irreversible al componente C5) que permitiría frenar la cascada que lleva al desarrollo de microangiopatía trombótica y que ha demostrado eficacia y seguridad en el manejo del SHU atípico con alteraciones sistémicas severas<sup>21</sup>. Los resultados de este tratamiento en niños con compromiso neurológico severo por SHU+D aún son inciertos, por lo que es necesario evaluar críticamente los resultados de los estudios que se llevan a cabo en la actualidad antes de recomendar su uso<sup>7-10,22</sup>.

En nuestros pacientes, no existieron anteceden-

te ingestas alimentarias de riesgo ni otros familiares afectados en el período precedente o concomitante al cuadro clínico. No obstante, en el paciente 1, la diarrea comenzó mientras se encontraba fuera de su región de origen durante el verano, sin acceso a agua potable y el paciente 2, vivía en lugar rural con agua de pozo.

No fue posible obtener el dato del estado hidroelectrolítico previo a la derivación en ambos niños. Es probable que los síntomas cerebrovasculares pudieran haberse superpuesto al edema cerebral e hipertensión intracraneal secundaria a una hiponatremia moderada a severa. Igualmente, aunque no hay lesiones simétricas en la protuberancia que semejen una mielinolisis central pontina, las lesiones bilaterales periventriculares pudieran sugerir una mielinolisis central extrapontina, por corrección rápida de la natremia. En ambos casos no tenemos este antecedente que es necesario tener presente al momento de tratar un niño con SHU<sup>21</sup>.

El uso de antibióticos y la tardía toma de las muestras para el análisis etiológico explican probablemente que no se haya aislado el agente causal de la diarrea. Las características clínicas y de laboratorio, además, descartan SHU atípico.

## Conclusiones

Aunque el compromiso neurológico en el SHU+D es frecuente, habitualmente se debe a causas reversibles. La patología cerebrovascular aguda es causal de daño permanente del SNC, la que debe ser detectada precozmente para optimizar el tratamiento y con ello

mejorar el pronóstico a largo plazo. La severidad de las alteraciones sistémicas subyacentes predice el grado de compromiso neurológico permanente, por lo tanto el tratamiento de la hipertensión arterial, alteraciones hidroelectrolíticas y falla renal siguen siendo el pilar fundamental en la prevención del daño neurológico. Aun así, en los casos severos el uso de terapias específicas podría ser beneficioso.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2014;36(4):399-420.
- Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis.* 2001;183(7):1063-70.
- Karmali MA, Petric M, Lim C, et al. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis.* 1985;151(5):775-82.
- Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, et al. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis.* 2012;55(6):753-9.
- Bale JF, Jr, Brasher C, Siegler RL. CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. Relationship to metabolic alterations and prognosis. *Am J Dis Child.* 1980;134(9):869-72.
- Buder K, Latal B, Nef S, et al. Neurodevelopmental long-term outcome in children after hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):503-13.
- Khandelwal P, Gupta A, Sinha A, et al. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):451-7.
- Pape L, Hartmann H, Bange FC, et al. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(24):e1000.
- Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B, et al. Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: Outcome with eculizumab. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(3):565-72.
- Dinh A, Anathasayanan A, Rubin LM. Safe and effective use of eculizumab in the treatment of severe Shiga toxin *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Health-Syst Pharm.* 2015;72(2):117-20.
- Prado Jiménez V, Cavagnaro SMF, Cordero TJ, et al. Hemolytic uremic syndrome associated to shigatoxin producing *Escherichia coli* in Chilean children: Clinical and epidemiological aspects. *Rev Chil Infectol.* 2008;25(6):435-44.
- Zambrano PO, Delucchi AB, Cavagnaro FS, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Chile: Clinical features, evolution and prognostic factors. *Rev Med Chile* 2008;136(10):1240-6.
- Fujii K, Matsuo K, Takatani T, et al. Multiple cavitations in posterior reversible leukoencephalopathy syndrome associated with hemolytic-uremic syndrome. *Brain Dev.* 2012;34(4):318-21.
- Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in

- diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1218-28.
15. Gómez-Lado C, Martínón-Torres F, Álvarez-Moreno A, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: An infrequent complication in the course of haemolytic-uremic syndrome. *Rev Neurol*. 2007;44(8):475-8.
  16. Hasni Bouraoui I, Gamaoun W, Arifa N, et al. MRI and MR spectroscopy findings in a case of hemolytic-uremic syndrome with central nervous system involvement. *J Neuroradiol*. 2013;40(1):65-7.
  17. Weissenborn K, Donnerstag F, Kielstein JT, et al. Neurologic manifestations of *E coli* infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology*. 2012;79(14):1466-73.
  18. Hernández-Chávez M, Núñez A, Mesa T, et al. Leucoencefalopatía reversible posterior: cuatro casos clínicos. *Rev Med Chile* 2008; 136: 93-8.
  19. Löbel U, Forkert ND, Schmitt P, et al. Cerebral hemodynamics in patients with hemolytic uremic syndrome assessed by susceptibility weighted imaging and fourdimensional non-contrast MR angiography. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0164863.
  20. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, et al. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet*. 2011;17;378(9796):1089-93.
  21. Avila A, Vizcaino B, Molina P, et al. Remission of aHUS neurological damage with eculizumab. *Clin Kidney J*. 2015;8(2):232-6.
  22. Kavanagh D, Smith-Jackson K. Eculizumab in children with hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2016;89(3):537-8.