

Enfermedad invasiva asociada a neumococo y síndrome urémico hemolítico, nuevo serotipo

Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome: new serotype

Dr. Lucas I. Lucarelli^a y Dra. Laura F. Alconcher^a

Colaboradores: Bioq. Celeste Martínez^b y Bioq. Daniela Napoli^c

RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico asociado a *Streptococcus pneumoniae* (SUH-*Sp*) se define como anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y lesión renal aguda, en un paciente con infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*). Varón de 2 años, con neumonía con derrame pleural por *Sp* aislado en hemocultivos y líquido pleural. A las 72 h, presentó palidez, decaimiento, quejido respiratorio y oliguria. En el análisis de laboratorio se encontró anemia, plaquetopenia, aumento de la urea, la creatinina y la lactato deshidrogenasa en sangre; coombs directa +; esquistocitos en frotis; fibrinógeno; coagulograma normal; dímero Daumentado. Orina con proteinuria y hematuria.

En Terapia Intensiva requirió asistencia respiratoria mecánica y transfusión con glóbulos rojos lavados; se recuperó progresivamente. El Instituto Malbrán informó serotipo 38 de *Sp*. Es el primer paciente comunicado con este serotipo.

Palabras clave: síndrome urémico hemolítico, *Streptococcus pneumoniae*, pediatría, neumonía, serotipo 38.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome (Sp-HUS) is defined as microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal injury, in a patient with *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) invasive infection. A 2-year-old boy was admitted with pneumonia and empyema. *Sp* was isolated from blood and pleural fluid cultures. After 72 h, the patient showed paleness, asthenia, respiratory whining and oliguria. Laboratory showed anemia, low platelets, increased blood urea, creatinina, lactate dehydrogenase, direct Coombs +, schistocytes, fibrinogen, normal coagulogram and increased D-dimer. Proteinuria and hematuria were detected

in urine. Mechanical ventilatory assistance and transfusions of washed red blood cells were required. The patient recovered progressively. *Sp* serotype 38 was isolated in the National Reference Laboratory "Malbrán". This is the first report associated to this serotype.

Keywords: hemolytic uremic syndrome, *Streptococcus pneumoniae*, pediatric, pneumonia, 38 serotype.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e305>

Cómo citar: Lucarelli LI, Alconcher LF. Enfermedad invasiva asociada a neumococo y síndrome urémico hemolítico, nuevo serotipo. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e305-e308.

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico asociado a *Streptococcus pneumoniae* (SUH-*Sp*) se define por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y grado variable de lesión renal aguda, en un paciente con infección invasiva con este patógeno. El 72 % de los casos están asociados a neumonía; el 29 %, a meningitis, y el 5 %, a ambas.¹ La incidencia estimada es del 0,4 % al 0,6 %, aunque se sospecha que es una patología subdiagnosticada por la similitud con la coagulación intravascular diseminada (CID).² La epidemiología del SUH-*Sp* fue cambiando con la introducción de nuevas vacunas antineumocócicas.³ Se describe a un paciente con SUH-*Sp* asociado al serotipo 38.

CASO CLÍNICO

Se presenta a un niño de 2 años, previamente sano, con vacunas completas para el calendario nacional, quien consultó luego de 7 días de evolución de fiebre y tos asociadas a dificultad respiratoria. Al momento del ingreso, se encontraba febril, taquicárdico, taquipneico, con quejido y tiraje sub- e intercostal, con saturación de oxígeno del 96 % aire ambiente. En el examen físico, presentaba matidez ante la percusión en la base izquierda y ausencia de murmullo vesicular.

Se realizaron 2 expansiones con solución fisiológica a razón de 20 ml/kg, dipirona

- Hospital Interzonal General Dr. José Penna, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Bacteriología, Hospital Municipal Leóidas Lucero, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.
- Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán".

Correspondencia:

Dr. Lucas I. Lucarelli: l_lucarelli@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-5-2019

Aceptado: 28-11-2019

endovenosa y se internó en la Sala de Pediatría con diagnóstico presuntivo de neumonía. En la radiografía de tórax, se observó una imagen radiopaca en la base izquierda y, por ecografía, derrame pleural homolateral. El laboratorio de ingreso mostró hematocrito (Hto): el 28 %; hemoglobina (Hb): 9,3 g/dl; glóbulos blancos (GB): 19 390 cél./mm³; plaquetas: 375 000 cél./mm³; proteína C reactiva (PCR): 271 mg/l (valor normal -VN- h´10 mg/l); urea: 24 mg/dl; creatinina: 0,27 mg/dl; proteínas totales: 7,4 g/l; albúmina: 3,3 g/dl; sodio (Na): 135 mEq/l; potasio (K): 3,8 mEq/l; cloro (Cl): 100 mEq/l. Se realizaron 2 hemocultivos; se colocó un tubo de drenaje y se obtuvo líquido pleural (LP) turbio, con proteínas: 46 g/l; albúmina: 21 g/l; GB: 46 996 cél./ul (polimorfonucleares: el 53 %). Se medicó con ceftriaxona (100 mg/kg/día).

A las 48 h, el paciente agravó su estado general, y se encontraba pálido, decaído,

quejoso, disneico, con respiración superficial y desaturación. Se repitió el análisis de laboratorio, con Hto: el 12 %; Hb: 4,1 g/dl; plaquetas: 45 000 cél./mm³; GB: 22 360 cél./mm³; urea: 114 mg/dl; creatinina: 1,41 mg/dl; Na: 134 mEq/l; K: 5,5 mEq/l; Cl: 114 mEq/l; albúmina: 2,2 g/dl; lactato deshidrogenasa (LDH): 10 654 UI/l. Ingresó a Terapia Intensiva y se le colocó asistencia respiratoria mecánica (ARM). Se recibieron resultados de ambos hemocultivos y cultivo de LP positivos a neumococo, por lo que se plantearon como diagnósticos presuntivos *SUH-5p* y/o sepsis con CID. Se transfundió con glóbulos rojos (GR) lavados. No se detectó *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; *STEC*, por sus siglas en inglés) en la materia fecal. Se solicitó coombs directa: positiva +++; frotis con presencia de esquistocitos. Fibrinógeno: 3,24 mg/dl (VN: 1,5-4,2); dímero D: 2001 ng/ml

TABLA 1. Análisis de laboratorio e intervenciones terapéuticas durante la internación

Fecha	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 14
Leucocitos (/mm ³)	21	30,9	27,3	31,4	24	14,4	11,7
Hematocrito (%)	10	32	23	26	25	23	34
Hb (g/dl)	3,5	10,6	8,1	8,5	8,2	7	11
Plaquetas (/mm ³)	43	40	40	140	140	200	210
Urea (g/l)	1,36	1,89	2,29	1,77	1,47	0,93	0,06
Creatinina (mg/l)	1,97	2,52	2,91	2,15	1,17	0,71	0,37
pH	7,23	7,27	7,29	7,26	7,36	7,39	
pCO ₂ (mmHg)	31,9	33,1	31,9	40	31,1	40	
Bicarbonato (mEq/l)	13,5	15,4	15,6	18	17,5	24,2	
Sodio (mEq/l)	139	141	140	139	143	145	
Potasio (mEq/l)	5,3	6,3	4,6	3,9	3	2,6	
Cloro (mEq/l)	103	107	104	105	106	106	
TGO (UI/l)	200	137	64		43		
TGP (UI/l)	23	16	16		17		
FAL (UI/l)	827	755	681		620		
Dímero D (ng/ml)				2001		2563	1045
Fibrinógeno (g/l)	3,24			1,96		3,63	
TP	21,6			16,1		18,3	
KPTT	31			23,3		26,9	
Concentración de protrombina (%)	44			82		65	
C3 C4 (mg/dl)	66 12						150 27
Terapéutica							
TGR lavados	XX				X		
Aporte de HCO ₃	X	X	X				
Poliestireno sulfonato de calcio/nebulizaciones B2	X	X	X				

TGR: transfusión de glóbulos rojos; Hb: hemoglobina; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; FAL: fosfatasa alcalina; TP: tiempo de protrombina; KPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; C3: componente 3 del complemento; C4: componente 4 del complemento; HCO₃: bicarbonato.

(VN: < 250); TP 16"; concentración del 82 %; razón internacional normalizada (RIN): 1,13; tiempo de tromboplastina parcial activada (*Kaolin activated Partial Tromboplastin Time; KPTT*, por sus siglas en inglés): 23,3".

En los primeros 3 días de internación, declinó la función renal (creatinina máxima de 2,91 mg/dl), permaneció acidótico e hiperkalémico, y mantuvo ritmos diuréticos por encima de 0,5 ml/kg/h (*Tabla 1*). Orinas con 2 cruces de hematuria y proteinuria. Requirió ARM por 4 días y oxigenoterapia por 11 días. No necesitó diálisis. En 8 días, normalizó la función renal y el hemograma. A los 7 días, se retiró el tubo de drenaje pleural y, a los 16 días, fue dado de alta, con controles trimestrales.

La presencia de coombs directa positiva, esquistocitos, plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática y compromiso renal asociado a fibrinógeno, en reiteradas oportunidades, normal y la ausencia de sangrado activo o trombosis confirmó el diagnóstico de SUH-*Sp*. El serotipo detectado de *S. pneumoniae* en el Laboratorio Nacional de Referencia del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" fue el 38. Actualmente, a 16 meses del debut de la enfermedad, el paciente se encuentra sin secuelas, con función renal normal, sin albuminuria ni hipertensión.

DISCUSIÓN

El SUH-*Sp* representa el 5 % de los casos de SUH y el 38-43 % de los SUH no asociados a infección por *STEC*.² Solo 2 de 500 pacientes con SUH atendidos en nuestro Hospital en los últimos 30 años fueron SUH-*Sp*. Se ha comunicado una mortalidad del 12 % en pacientes con SUH-*Sp*, que fue 4 veces mayor que la de los pacientes con SUH por *STEC*.¹ El neumococo puede dar compromiso renal a través de 3 mecanismos: necrosis tubular aguda en el contexto de shock séptico con CID, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos y SUH-*Sp*. Este último diagnóstico, a veces, resulta difícil por ser muy infrecuente y porque, en muchas ocasiones, la clínica y el laboratorio semejan una CID. La presencia de coombs directa positiva, con niveles normales de fibrinógeno y ausencia de sangrado activo, apoyó el diagnóstico de SUH-*Sp* en el paciente presentado.

La patogenia del SUH-*Sp* aún no está clara. Uno de los mecanismos propuestos es que la neuraminidasa liberada por el neumococo rompería el ácido neuramínico que cubre el antígeno de Thomsen-Friedenreich (antígeno T)

presente en el glóbulo rojo, plaquetas, células endoteliales glomerulares y hepatocitos. Una vez expuesto el antígeno T, los anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) del suero, previamente formados, reaccionarían contra dicho antígeno e iniciarían la cascada de eventos que llevarían a SUH. De aquí la indicación de transfundir con GR lavados exentos de inmunoglobulinas. Sin embargo, esta explicación no es suficiente para comprender por completo la fisiopatogenia, porque el antígeno T se detecta en el 50 % de los pacientes con enfermedad invasiva por neumococo sin SUH-*Sp* y no se encuentra en todos los pacientes con SUH-*Sp*.^{4,5} Además, los anticuerpos IgM, anti antígeno T, son anticuerpos fríos, que no reaccionarían a 37 °C.⁶

La presencia de dímero D elevado y C3 bajo en nuestro paciente podría explicarse a través de estudios experimentales que han demostrado que el neumococo puede exponer proteínas de superficie del capilar, como la PspC y Tuf, capaces de clivar el plasminógeno, el cual se activaría a plasmina y esta lesionaría el endotelio y produciría una contracción de las células endoteliales y exposición del factor tisular, con activación de la coagulación local. Asimismo, la PspC puede interactuar con el C3, factor H y C4b. Alternativamente, se propone que la acción de la neuraminidasa podría interrumpir la unión del factor H del complemento, lo que resultaría en una incapacidad del factor B para unirse a C3-convertasa, la cual estaría permanentemente activada y llevaría a una lesión celular semejante a los SUH por mutaciones del complemento. Un trabajo reciente estudió el papel de complemento en 5 pacientes con SUH-*Sp* y encontró mutaciones patogénicas en 2 y haplotipos de riesgo en 3, lo que sugeriría que la infección por neumococo podría actuar como gatillo en un individuo susceptible por una mutación genética.⁷

El paciente presentado había recibido 3 dosis de Prevenar 13, que cubría contra los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19 A, 19F y 23F. Los serotipos de neumococo más frecuentemente comunicados capaces de producir SUH-*Sp* son 14, 6B, 9B, 19, 3, 8, 23F y 19A. Se ha descrito que, después del uso masivo de la vacuna 7-valente y, posteriormente, con la incorporación de la 13-valente, surgieron nuevos serotipos invasivos, por lo cual se recomendaría que las nuevas vacunas no incorporaran serotipos, sino que se dirigieran contra las tres neuraminidasas para prevenir, de esta manera, la infección neumocócica invasiva por distintos serotipos.⁸

El serotipo aislado en el paciente no está incluido en ninguna vacuna y tampoco ha sido descrito en los casos notificados de SUH-*Sp*. Si bien la vacuna disminuye el riesgo de enfermedad invasiva, siguen apareciendo nuevos serotipos no cubiertos por las vacunas.

El SUH-*Sp* es una enfermedad muy poco frecuente y muy grave, y es necesario un alto índice de sospecha para un diagnóstico precoz. Frecuentemente, en el curso de una sepsis, su diagnóstico se confunde con CID. Diferenciar entre estos 2 cuadros clínicos no es sencillo, y la coombs directa positiva es un dato clave para ello. El correcto diagnóstico es fundamental para, de ser necesario, transfundir con GR lavados y evitar agravar la hemólisis. Debería confirmarse la asociación de SUH-*Sp* con el serotipo 38 en futuras publicaciones de nuevos casos. ■

REFERENCIAS

1. Copelovitch L, Kaplan BS. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(11):1951-6.
2. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(2):203-8.
3. Bender JM, Ampofo K, Byington CL, Grinsell M, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome in Utah children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(8):712-6.
4. Geary DF. Hemolytic Uremic Syndrome and *Streptococcus Pneumoniae*: Improving our Understanding. *J Pediatr*. 2007; 151(2):113-4.
5. Huang DT, Chi H, Lee HC, Chiu NC, et al. T-antigen activation for prediction of pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(7):608-10.
6. Prestidge C, Wong W. Ten years of pneumococcal-associated haemolytic uraemic syndrome in New Zealand children. *J Paediatr Child Health*. 2009; 45(12):731-5.
7. Szilágyi A, Kiss N, Bereczki C, Tálosi G, et al. The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(9):2237-45.
8. Janapatla RP, Chen CL, Hsu MH, Liao WT, et al. Immunization with pneumococcal neuraminidases NanA, NanB and NanC to generate neutralizing antibodies and to increase survival in mice. *J Med Microbiol*. 2018; 67:709-23.