

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto

Especialização em Hematologia Avançada

Tamira Azevedo Caires



Fisiopatologia e Diagnóstico da Síndrome Hemolítica Urêmica

São José do Rio Preto
2012

Revisão da Literatura

Fisiopatologia e diagnóstico da Síndrome Hemolítica Urêmica

Tamira Azevedo Caires¹

RESUMO

A síndrome hemolítica urêmica é uma doença caracterizada pela tríade: insuficiência renal aguda, anemia microangiopática e trombocitopenia. Tem etiologia relacionada à infecção pela toxina Shiga, produzida por algumas bactérias, principalmente alguns sorotipos da *Escherichia coli*. Ocorre principalmente em crianças até os cinco anos de idade. Os principais sintomas são insuficiência renal aguda, palidez, formação de petéquias e hematomas, geralmente acompanhados de gastroenterite e diarreia sanguinolenta. Em alguns casos, podem ocorrer febre e problemas neurológicos como convulsões, letargia, irritabilidade e até coma.

Essa toxina é responsável por causar uma lesão vascular renal, através da ligação da holotina ao globotriaosilceramida (Gb3), um glicopeptídeo que se encontra na superfície das células endoteliais renais. Isso faz com que as células endoteliais dos capilares glomerulares, liberem substâncias vasoativas e agregantes plaquetários, levando a formação de edema e microtrombos. Dessa maneira, os eritrócitos não conseguem passar pelos glomérulos e são destruídos, resultando assim na anemia microangiopática.

O diagnóstico é realizado através de exames laboratoriais de sangue para verificar a presença de anemia microangiopática e também para avaliar a taxa de função renal. Além disso, pode ser realizado a identificação da bactéria por meio da coprocultura ou ainda pesquisa de anticorpos anti-LPS dos sorotipos de *E. coli* produtoras da toxina Shiga.

Palavras chave: Síndrome Hemolítica Urêmica, insuficiência renal aguda, globotriaosilceramida, anemia microangiopática.

1. Biomédica formada pelo Centro Universitário de Araraquara (UNIARA)

Introdução

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma grave doença causada por infecção pela toxina Shiga, também chamada de verotoxina, presente em água ou alimentos contaminados. Essa toxina é produzida mais comumente por alguns sorotipos da bactéria *Escherichia coli* e se assemelha com uma toxina produzida pela *Shigella dysenteriae*. A insuficiência renal aguda é evidente, e também há presença de anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia (MOREIRA, et al. 2008).

Na SHU, a toxina Shiga é responsável por causar uma lesão renal, onde há formação de microtrombos que se depositam na vasculatura dos rins, através da ligação da holotina ao globotriaosilceramida (Gb3), um glicopeptídeo que se encontra na superfície das células endoteliais renais. Dessa maneira, as células dos capilares glomerulares, passam a liberar substâncias vasoativas e agregantes plaquetários, que levam a formação de edema e trombos que culmina em uma coagulação intravascular glomerular. Assim, os eritrócitos não conseguem passar pelos glomérulos renais e são destruídos, resultando na anemia microangiopática. Esse paciente desenvolve um quadro de insuficiência renal aguda. (TONI, et al, 2005).

Para o diagnóstico da SHU, são realizados exames bioquímicos de sangue para avaliar a taxa de função renal, hemograma para verificar a presença de anemia, coprocultura para identificação da bactéria e ainda pesquisa de anticorpos anti-LPS dos sorotipos de *E. coli* produtoras da toxina Shiga. Além disso, pode ser dosado desidrogenase láctica (DHL), que quando encontra-se em concentrações elevadas, constitui um marcador sensível da hemólise microangiopática (EDUARDO, et al, 2002).

Objetivos

Realizar uma revisão bibliográfica a respeito da SHU, sua fisiopatologia e os métodos diagnósticos.

Fornecer informações gerais sobre a SHU para a sociedade.

Metodologia

Para a realização deste trabalho, foi utilizada a pesquisa qualitativa, por meio de uma revisão bibliográfica em livros, artigos e periódicos das bases científicas, Scielo e Pubmed, utilizando como palavras chave: síndrome hemolítica urêmica, insuficiência renal aguda, globotriaosilceramida e anemia microangiopática.

Sendo assim, foram abordados os autores de maior relevância do assunto abordado, através da leitura sistemática de artigos que correlacionava os critérios de inclusão, como a fisiopatologia e os métodos diagnósticos para a Síndrome Hemolítica Urêmica.

Síndrome Hemolítica Urêmica

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma grave doença caracterizada por anemia microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda (EDUARDO, *et al*, 2002). Acomete mais frequentemente crianças de pouca idade e geralmente ocorre em decorrência da infecção pela toxina Shiga, produzida por bactérias como a *Escherichia coli*, mais comumente o sorotipo O157: H7 (CONEDERA, *et al*, 2004).

Por algum tempo, a SHU e a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) foram tratadas como uma só doença, devido a semelhança das manifestações clínicas ocorridas em ambas. A diferenciação dessas patologias foi descrita em 1955 por Gasser e colaboradores, onde foi realizada uma descrição detalhada sobre a SHU, definindo as manifestações clínicas cardinais e a ocorrência de duas formas distintas da doença, a SHU clássica que geralmente é precedida de um caso de gastroenterite aguda, provocada pela toxina Shiga, e um grupo menor denominado de SHU atípica que pode ser relacionada ao uso de fármacos, herança genética autossômica recessiva ou dominante, gravidez, transplante de órgãos e infecções (PESSEGUEIRO, PIRES, 2006).

A fisiopatologia, quadro clínico e a histopatologia, foram evidenciadas por três estudiosos; o francês Renée Habib que definiu a histopatologia, o americano Bernard Kaplan e o argentino Carlos Gianantonio que apresentaram o quadro clínico da doença clássica (associada a diarreia) e também o tratamento através da diálise peritoneal. (HABIB, 1967/ GIANANTONIO, 1968).

Em um estudo realizado por Kaplan em 1990, ele referenciou a SHU como sendo uma síndrome, justificando dessa maneira, as diferentes etiopatogenias e formas clínicas apresentadas pela doença. Além disso, ele desenvolveu estudos sobre a ocorrência familiar e sua possível transmissão genética.

A SHU ocorre mais comumente em crianças até os 5 anos de idade e está associada a infecção por bactérias produtoras da verotoxina (FURUSAWA, *et al*, 1997). Konawalchuk realizou um estudo em 1977, constatando que essa toxina produzida por *E. coli*, produzia um efeito citotóxico diretamente em células Vero, denominando-a portanto de verotoxina. Essa toxina também é chamada de *Shiga Like toxin*, e é produzida por alguns sorotipos de *Escherichia coli*. Dentre esses, o sorotipo mais isolado em pacientes com SHU é o O157: H7. A infecção por essa bactéria se dá através de ingestão de alimentos contaminados. De acordo com Su (1995), evidências de infecção por *Escherichia coli* produtora de verotoxina foram relatadas em 75% das crianças com SHU típica. E cerca de 30% dos pacientes desenvolvem SHU quando a colite hemorrágica está associada ao sorotipo O157: H7.

Os sinais e sintomas mais frequentes são insuficiência renal aguda, acompanhada por palidez, petéquias e hematomas. Alguns pacientes podem desenvolver quadros de hipertensão arterial. Além disso, cerca de 25% dos pacientes apresentam manifestações neurológicas como convulsões, letargia, irritabilidade e até coma. Frequentemente, a SHU é acompanhada por gastroenterite e diarreia sanguinolenta. E em alguns casos pode ter a ocorrência de febre, porém a ausência dela pode ajudar na diferenciação da SHU das shigeloses e também de outras disenterias causadas por cepas enteroinvasivas de *E. coli* ou *Campylobacter*. (EDUARDO, *et al*. 2002)

O sorotipo mais comum é o O157: H7 (CONEDERA, *et al*, 2004), porém não é a única cepa capaz de produzir a toxina Shiga e provocar a SHU. Essas cepas produtoras dessa toxina são classificadas na categoria STEC (**S**higa **T**oxin-producing **E. coli**). Existem dois tipos de toxina Shiga (Stx): Stx1 e Stx2. Dentre elas, a Stx1 é praticamente idêntica a Stx produzida pela *Shigella dysenteriae* 1, e a Stx2 é heterogênea e pode apresentar em algumas variantes como a Stx2c, Stx2d e Stx2e. Uma única cepa STEC pode produzir uma (Stx1 ou Stx2), ambas (Stx1 + Stx2) ou múltiplas formas de Stx2 (EDUARDO, *et al*. 2002). De acordo com Toni *et*

a/(2005), há 58% de homologia na sequência de nucleotídeos dos genes das toxinas Stx 1 e Stx2. Sorologicamente são consideradas distintas, mas apresentam ação biológica semelhante entre si.

Essa toxina consiste de cinco sub-unidades B idênticas que são responsáveis pela ligação da holotina ao globotriaosilceramida (Gb3), um glicopeptídeo que se encontra na superfície celular; e ainda uma subunidade A que é responsável por sua ação biológica, clivando o RNA ribossomal impedindo que aconteça a síntese de proteínas nas células do hospedeiro (QUINTANILLA, 2005).

São várias as doenças provocadas pela toxina Shiga, podendo ser apenas uma diarreia fraca ou casos graves de colite hemorrágica, que podem evoluir para desordens extraintestinais complicadas como a púrpura trombocitopênica trombótica e a síndrome urêmica hemolítica.

O principal reservatório de STEC que vem sendo apontado é o gado bovino. A contaminação cruzada na preparação de alimentos e a contaminação fecal da água e outros alimentos também constituem uma importante via de infecção. A transmissão se dá pelo consumo de alimentos contaminados, especialmente aqueles preparados com carne moída crua ou mal cozida e leite não pasteurizado (EDUARDO, *et al.* 2002).

As cepas produtoras de STEC são resistentes e podem sobreviver por muitos meses no solo, nas fezes e na água contaminada com matéria fecal. Por exemplo, a *E. coli* O157:H7 tem condições de sobreviver nos sucos e nas carnes fermentadas que apresentam baixo pH. E ainda pode ocorrer contaminação de verduras pela irrigação com água contaminada.

Fisiopatologia

A fisiopatologia dessa doença está relacionada ao fato de que a toxina Shiga é responsável por causar uma lesão vascular renal, através da ligação da holotina ao globotriaosilceramida (Gb3), um glicopeptídeo que se encontra na superfície das células endoteliais renais. Isso faz com que as células endoteliais dos capilares glomerulares, liberem substâncias vasoativas e agregantes plaquetários, levando a formação de edema e microtrombos. Isso resulta em uma coagulação intravascular

glomerular. Dessa maneira, os eritrócitos não conseguem passar pelos glomérulos renais e são destruídos, resultando na anemia microangiopática (TONI, et al, 2005).

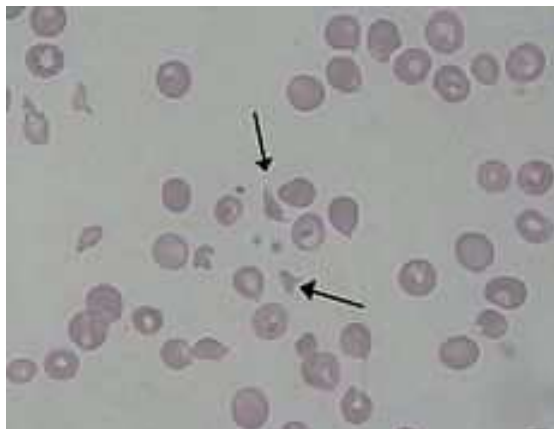


Figura 1: Anemia microangiopática

Fonte: www.cienciadiaria.com.br

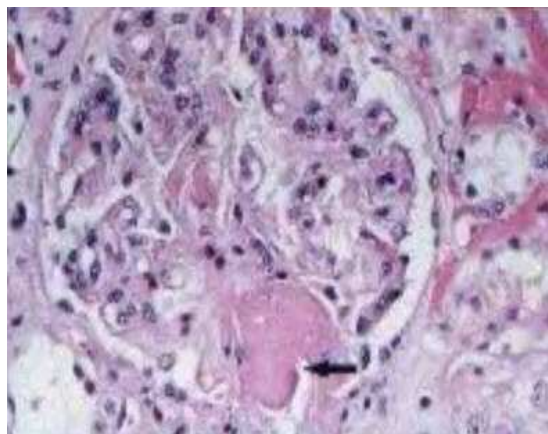


Figura 2: Microangiopática em biópsia renal, contendo agregantes plaquetários e fibrina.

Fonte: www.sbn.org.br

De acordo com Eduardo (2002), aproximadamente 10% dos casos com colite hemorrágica evoluem para SHU e, desses, de 10 a 50% necessitam de diálise ou até mesmo transplante renal por evoluírem para um quadro de insuficiência renal crônica.

Diagnóstico

A SHU é diagnosticada através da observação das manifestações clínicas e sua confirmação é dada mediante resultados de exames laboratoriais de sangue, que avaliem a função renal e a presença de anemia microangiopática.

Para isso são realizados alguns exames bioquímicos, conforme mostrado no quadro abaixo:

Diagnóstico laboratorial Síndrome Hemolítica Urêmica : Bioquímica

↑LDH- Desidrogenase láctica (anemia hemolítica)

↑ BI- Bilirrubina indireta (hemólise intensa)

↑ Uréia e creatinina – marcadores renais

Hipercalemia (↓TFG, acidose metabólica e hemólise)

Hiponatremia (dilucional)

Hiperfosfatemia

Hipoalbuminemia

Outros: ↑colesterol, triglicerídeos, lipídios totais, ácido úrico, transaminases, lipase e amilase, glicose.

Quadro 1- Exames bioquímicos na SHU

Fonte: www.paulomargotto.com.br

Para o diagnóstico, também é realizado coprocultura, com amostra de fezes coletadas no início da doença. Essas amostras devem ser semeadas em meio Agar MacConkey Sorbitol (SMAC) e em algum outro meio para identificação de enterobactérias. Se não houver crescimento no meio SMAC, isso pode indicar o sorotipo O157: H7, uma vez que estes microorganismos não conseguem fermentá-lo. Se as características bioquímicas forem compatíveis com *E.coli*, deverá ser realizado o teste de aglutinação em lâmina com o anti-soro O157 (TRABULSI, 2005).

Pode-se realizar sorologia para a pesquisa de anticorpos anti-LPS dos sorotipos de *E.coli* que produzem a toxina Shiga, como O157, O26, O103, O111 e O113. Para isso, duas amostras de sangue deverão ser necessárias: a primeira devendo ser coletada no início da doença e a segunda entre o 15º e o 20º dia. Existem outras técnicas mais sofisticadas para o diagnóstico diferencial de SHU, como a reação em cadeia de polimerase (PCR), hibridização de colônias ou pesquisa da toxina Shiga em culturas celulares, porém essas técnicas são pouco utilizadas devido ao seu custo elevado, sendo, portanto realizadas somente em laboratórios de referência (EDUARDO, *et al.* 2002).

Conclusão

A síndrome hemolítica urêmica é uma patologia de alta complexidade, pois envolve vias chave de homeostase em nosso organismo, envolvendo sistemas fisiológicos e bioquímicos (GOLDWATER; BETTELHEIM, 2012).

Observa-se a importância do conhecimento a respeito dessa doença, englobando a fisiopatologia e as técnicas de diagnóstico da mesma.

Referências Bibliográficas

CONEDERA, G. et al. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in minced beef and dairy products in Italy. **International Journal of Food Microbiology**, v. 96, p. 67-73, 2004.

EDUARDO, M. B. P. et al. Síndrome Hemolítica Urêmica: Normas e Instruções. **Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo**. São Paulo, 2002.

FURUSAWA, E. A. et al. Síndrome Hemolítica Urêmica atípica na criança. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. 1997; 19: 280-284.

GIANANTONIO, C. A.; VITACCO, M.; MENDILAHARZU, F.; GALLO, G. The hemolytic-uremic syndrome. **J Pediatr**. 1968; 72: 757-65.

GOLDWATER, P.N; BETTELHEIM, K.A. Treatment of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infection and hemolytic uremic syndrome (HUS). **BMC Medicine**. 2012,10:12. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/12>> Acesso: 18 mar 2012.

HABIB, R.; MATHIEU, H.; ROYER, P. Le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant: aspects cliniques et anatomiques dans 27 observations. **Nephron**.1967; 4: 139-172.

KAPLAN, B. S.; CLEARY, T. G.; OBRIG, T. G. Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndromes. **Pediatr Nephrol**. 1990; 4:276-283.

KONOWALCHUK, J.; SPEIRS, J. I.; STAVRIC, S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. **Infect Immun.** 1977, 18:775-779.

MOREIRA, Elza M. et al . Síndrome hemolítico-urêmica esporádica pós-parto. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 30, n. 4, Aug. 2008 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000400021&lng=en&nrm=iso>. access on 19 Mar. 2012.

PESSEGUEIRO, Pedro; PIRES, Carlos. Síndrome Hemolítico Urémico/Púrpura trombocitopénica trombótica. **Medicina Interna.** Vol.12, nº2, abr/jun 2006.

QUINTANILLA, L. B. Z. **Anticorpos séricos anti *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC) em adultos saudáveis na grande São Paulo.** 2005. 73 f. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

SU, C.; BRANDT, L. J. *Escherichia coli* O157:H7 infection in humans. **Ann Inter Med.**1995; 123: 698-714.

TONI, F. et al. Detecção de *Escherichia coli* Shiga Toxigênica (STEC) através da amplificação dos genes Stx. **Revista Brasileira de Análises Clínicas.** V36, p.p 73-77, 2004.

TRABULSI, L. R.; et al. **Microbiologia.** Atheneu: São Paulo, 2005.