

# Síndrome hemolítico urémico. Características histopatológicas, ultraestructurales e inmunofluorescencia de 9 casos

E. VAZQUEZ MARTUL \*, F. VALDES CAÑEDO \*\*, A. ALONSO HERNANDEZ \*\* y P. IGLESIAS DIAZ.

\* Servicio de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria «Juan Canalejo». La Coruña.  
 \*\* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «Juan Canalejo». La Coruña.

## RESUMEN

Se estudian y correlacionan las principales características histopatológicas de las biopsias de 9 pacientes adultos con síndrome hemolítico urémico (SHU), con edades comprendidas entre 15 y 55 años. Se estudia en cada caso la posible relación entre porcentaje de glomérulos con lesiones de microangiopatía trombótica (MAT), glomérulos isquémicos y esclerosados, patología vascular y daño intersticial. En 3 casos se observó un predominio de afectación glomerular microangiopática consistente en hipertrofia glomerular, proliferación irregular de células mesangiales, engrosamiento de paredes capilares, depósitos de fibrina y fenómenos de «mesangiólisis», observándose también una relación entre daño vascular y pronóstico en estos últimos casos con insuficiencia renal crónica (3 casos) y exitus (3 casos).

Se discuten las principales características histopatológicas del SHU del adulto y sus diferencias con el tipo infantil, comentándose mecanismos patogénicos en relación con los hallazgos ultraestructurales y de inmunofluorescencia.

Palabras clave: Síndrome hemolítico urémico adulto.

## HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME. THROMBOTIC MICROANGIOPATHY OF THE ADULT

### SUMMARY

The renal biopsies of nine adult patients with hemolytic uremic syndrome (HUS) were studied and their most important histopathological characteristics summarized. The possible relationship between percentage of the glomerular microangiopathic, ischemic and vascular lesions as well as interstitial damage were examined. We observed a predominance of microangiopathic glomerular alterations over ischemic or vascular lesions in three cases, with a homogeneous histological picture consisting of enlarged glomeruli, irregular proliferation of mesangial cells, thickening of the capillary walls, fibrin deposition and «mesangiolysis». In contrast, the rest of the cases presented an important vascular pathology with fibrinoid deposits, fibrin thrombi, considerable intimal thickening and elastic proliferation. There was a relationship between vascular damage and outcome in the all of these last cases with chronic renal failure (3 cases) and fatal course (3 cases).

The histopathological characteristics of adult HUS and its differences from the infantile type are discussed, with comment on some pathogenetic aspects in relation to ultrastructural and immunofluorescent findings.

Key words: Adult hemolytic uremic syndrome.

## INTRODUCCION

El síndrome hemolítico urémico (SHU) fue descrito primariamente en niños<sup>1</sup> como un cuadro clínico homogé-

Recibido: 7-IX-1982.  
 En forma definitiva: 24-I-1984.  
 Aceptado: 30-III-1984.  
 Correspondencia: E. Vázquez Martul.  
 S. Anatomía Patológica.  
 C. S. Juan Canalejo. Las Tubias.  
 15005 La Coruña.

neo, caracterizado por la instauración brusca de una anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal y trombocitopenia con un sustrato histológico consistente en necrosis cortical. Posteriormente se ha descrito como microangiopatía trombótica (MAT) a un conjunto de alteraciones histopatológicas consideradas como específicas del SHU<sup>2,3</sup>.

WADELL<sup>4</sup>, en 1966, y posteriormente sucesivos autores<sup>5-8</sup> han referido un síndrome similar en adultos,

pero clínicamente más heterogéneo y con un peor pronóstico. La similitud clínico-patológica existente entre SHU y la insuficiencia renal postparto<sup>9</sup>, la insuficiencia renal asociada a la toma de contraceptivos<sup>10,11</sup>, esclerodermia<sup>12</sup>, hipertensión maligna acelerada<sup>13</sup>, púrpura trombótica trombocitopénica<sup>14,15</sup> ha originado un confusión terminológica y conceptual que se extiende al campo anatomopatológico, describiéndose un sustrato histopatológico similar con diferentes términos como: MAT<sup>2,3,7,16</sup>, nefroangioesclerosis maligna primaria<sup>13</sup> y nefroangiopatía endoteliotrópica<sup>17</sup>.

**MATERIAL Y METODOS**

Se revisan las biopsias renales correspondientes a 9 enfermos adultos, con edades comprendidas entre 14 y 55 años, diagnosticados clínicamente de síndrome hemolítico urémico (SHU). En un caso (4b) existe estudio de pieza de nefrectomía realizada posteriormente y en otro (5b) estudio autopsico de ambos riñones.

Todo el material fue examinado con microscopia óptica (MO), inmunofluorescencia (IF), y a excepción de 2 casos (casos 3 y 7) con microscopia electrónica (ME). El fragmento de biopsia correspondiente a MO se fijó en Dubosq-Brazil entre 3 y 6 horas y alcohol de 70° hasta su inclusión en parafina. Las secciones, con un grosor aproximado de 2-3 micras, se tiñeron con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, plata metenamina, PAS y orceína. Para el estudio de IF se utilizó el método directo con antisueros específicos fluoresceinados anti-IgA, IgG, IgM, C<sub>1</sub>Q, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> y fibrinógeno. El segmento de la biopsia renal utilizado para ME fue fijado en glutaraldehído al 3 %, lavado en tampón fosfato pH 7,2 y postfijado en tetraóxido de osmio al 2 %. Previo lavado en tampón fosfato, se contrastó con uranio al 2 %. Las secciones fueron realizadas con un ultramicrotomo modelo LKB.

En la tabla I, junto con edad y sexo de los pacientes, cifras de tensión arterial y evolución ulterior, se han recogido las principales características observadas con MO, valorándose el tipo e intensidad de afectación glomerular, vascular y tubulointersticial. Basándonos en trabajos previos<sup>17-19</sup> hemos considerado lesiones constitutivas de MAT glomerular la presencia de glomerulos de mayor tamaño con prominente espacio mesangial de aspecto

fibrilar o «reticulado», presencia de dobles contornos capilares e hipertrofia de células endoteliales. Se han considerado glomerulos isquémicos aquellos con un engrosamiento y flexuosidad importante de la membrana basal, así como colapso o retracción del ovillo capilar glomerular. En la tabla I se recogen porcentajes de glomerulos con MAT y de glomerulos isquémicos o con esclerosis. Al mismo tiempo se valoró la patología vascular consistente en presencia de «fibrinoide» en la luz o en la pared vascular, hiperplasia fibromixoide de la íntima y signos de esclerosis de la íntima y media, junto con la reducción del calibre de la luz. El grado de intensidad fue valorado de una cruz a tres cruces, apoyándonos con las tinciones de PAS, tricrómico de Masson y orceína, esta última de gran utilidad para conocer el grado de esclerosis y reduplicación del componente elástico arterial. Conjuntamente se valoró grado de edema y fibrosis intersticial. El estudio ultraestructural se limitó a la patología glomerular con especial interés a las alteraciones de la membrana basal, mesangio, célula endotelial y célula epitelial.

En la tabla II se resume el tipo de depósito con IF, su intensidad, así como la localización en cada caso.

**RESULTADOS**

Las principales características están resumidas en la tabla I. Cinco pacientes eran varones y 4 hembras, con edades comprendidas entre 15 y 55 años. En 2 casos existen antecedentes dignos de mención y que consisten en toma de anticonceptivos (caso 8) y relación con el postparto (caso 7). En los demás los antecedentes se limitaban a un cuadro de astenia y anorexia 15 días previos a su ingreso.

Las biopsias fueron realizadas desde el inicio de la sintomatología, en un tiempo que variaba entre 2 semanas (casos 4, 7), 3 semanas (casos 3, 9) y 20 semanas (caso 2). Excepto 2 casos normotensos (casos 1, 6) el resto desarrolló en el curso de su enfermedad una hipertensión arterial, cuyas cifras se recogen en la tabla I. La hipertensión arterial fue de difícil control en 3 casos (casos 3, 4, 5), indicándose la realización de nefrectomía por este motivo en el caso 4. Cuatro casos recuperaron

TABLA I  
SHU-MAT  
Edad, sexo, grado de afectación glomerular, vascular e intersticial. Tensión arterial y evolución

Casos	Biopsia renal (semanas)	Edad, sexo	Patología glomerular			Patología vascular			Patología intersticial		TA	Evolución
			MAT	Esclerosis isquémica	Fibrinoide	Hiperplasia íntima	Esclerosis	Edema	Fibrosis			
1	3	31, V	65 %		+					150/80	Recuperación	
2	20	15, H	10 %	25 %	+					190/100	Proteinuria	
3	9	47, V	50 %	50 %	+			++		190/95	Exitus	
4	2	39, V	42 %	48 %	+++	++				160/100	Exitus	
4b	16		12 %	86 %		++		+++			Exitus	
5	4	55, V	34 %	66 %	+++	+++		+		190/120	Exitus	
5b	11		14 %	86 %				+++			Exitus	
6	5	38, H	10 %		+					160/100	Recuperación	
7	2	22, H	NC	NC	+++	+++	+++		NC	160/100	IRC	
8	3	22, H	34 %	66 %	+++					170/100	IRC	
9	9	28, V	80 %	20 %	+	+++				180/100	Proteinuria	

V = Varón. H = Hembra. TA = Tensión arterial. NC = Necrosis cortical. IRC = Insuficiencia renal crónica. MAT = Microangiopatía trombótica.

la función renal (casos 1, 2, 6, 9), aunque 2 enfermos mantienen ligera proteinuria (casos 2, 9). Dos casos desarrollaron insuficiencia renal crónica (casos 7, 8) y 3 casos han fallecido (casos 3, 4, 5).

Como queda resumido en la tabla I, en todos los casos se ha observado patología glomerular, vascular y tubulointersticial. A nivel glomerular destaca la existencia de lesiones de MAT<sup>16-19</sup>, que se caracteriza por la presencia de glomérulos hipertróficos con inconstante hiper celularidad mesangial, mesangio muy prominente con aspecto fibrilar o «reticulado» con tinciones de hematoxilina-eosina y PAS, dobles contornos evidentes con tinciones de plata metenamina y prominentes células endoteliales con tendencia a ocluir la luz capilar (Fig. 1). Otras características menos constantes fueron la presencia de hematíes extravasados, presencia de «fibrinoide» a nivel del hilio vascular y glomérulos muy congestivos o «infartados». Frente a esta lesión típica existía diferente proporción de alteraciones glomerulares inespecíficas, tales como glomérulos isquémicos o esclerosados con engrosamiento y flexuosidad de sus membranas basales, fácilmente demostrables con tinciones de plata, así como retracción del ovillo glomerular (Fig. 2). En 3 casos (casos 1, 6, 9), la afectación glomerular era homogénea con presencia de lesión microangiopática glomerular y ausencia o ligera proporción de alteraciones isquémicas. En el caso 6, la mayoría de los glomérulos mostraban mínimas alteraciones o irregularidades mesangiales y sólo un 10 % presentaba lesiones encuadrables dentro de una MAT. Contrariamente en los casos 1 y 9 había una pro-

porción grande de glomerulopatía microangiopática que en el caso 9 se asociaba a un 20 % de lesiones isquémicas. A excepción de éste, la patología vascular se limitaba a la presencia de aislados depósitos arteriolares de fibrinoide y la afectación intersticial se limitaba a ligero edema (caso 9).

El resto de los enfermos (casos 2, 3, 4, 5, 7, 8) mostraban importante afectación glomerular, vascular e intersticial, determinando un cuadro histológico más heterogéneo que los anteriores. Si bien en todos existía diferente proporción de glomérulos con MAT que variaba entre un 10 % (caso 2) y un 50 % (caso 3), era muy evidente la proporción de glomérulos isquémicos y esclerosados, variando entre un 25 % (caso 2) y un 80 % (casos 4, 5). Sólo en un caso (caso 7) existían lesiones de necrosis cortical. Característica común era la constante e intensa patología vascular, como se demuestra en la tabla I, consistente en fibrinoide arteriolar, hiperplasia fibromixoide de la íntima, reduplicación concéntrica del componente elástico con reducción del calibre de la luz y aislados fenómenos de trombosis (Fig. 2A-3). En ningún caso se demostró la existencia de necrosis fibrinoide, presencia de componente celular inflamatorio con destrucción de la pared vascular, o infiltrados inflamatorios perivasculares. La patología vascular era muy intensa en los casos 4, 5 y 7; sin embargo, en el caso 2 predominaba la afectación fibrinoide arteriolar y en el caso 3 las lesiones de esclerosis con reduplicación del componente elástico (tabla I). En todos éstos se asociaba una importante patología tubulointersticial consistente en edema, fibrosis y lesión tu-

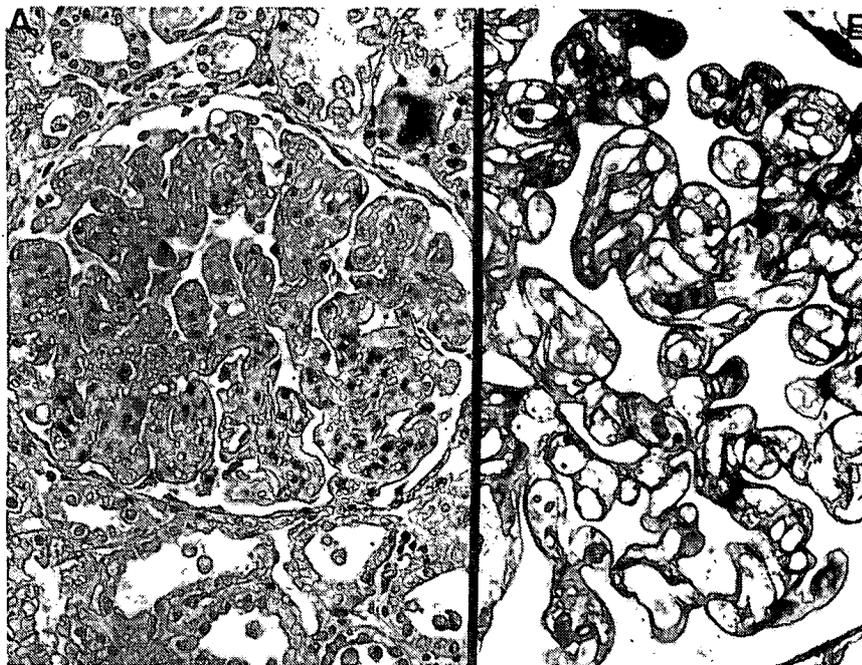


Fig. 1.—A: Glomérulo con alteraciones de microangiopatía trombótica, destacando el aspecto fibrilar-reticular del mesangio y la oclusión de las luces capilares por engrosamiento de la pared capilar y la hipertrofia de células endoteliales. Tinción hematoxilina-eosina. Aumentos  $\times 257$ . B: Detalle de un segmento del mismo glomérulo con tinción de plata, destacando la presencia de dobles contornos y la escasa proliferación de matriz mesangial. Tinción plata metenamina. Aumentos  $\times 320$ .

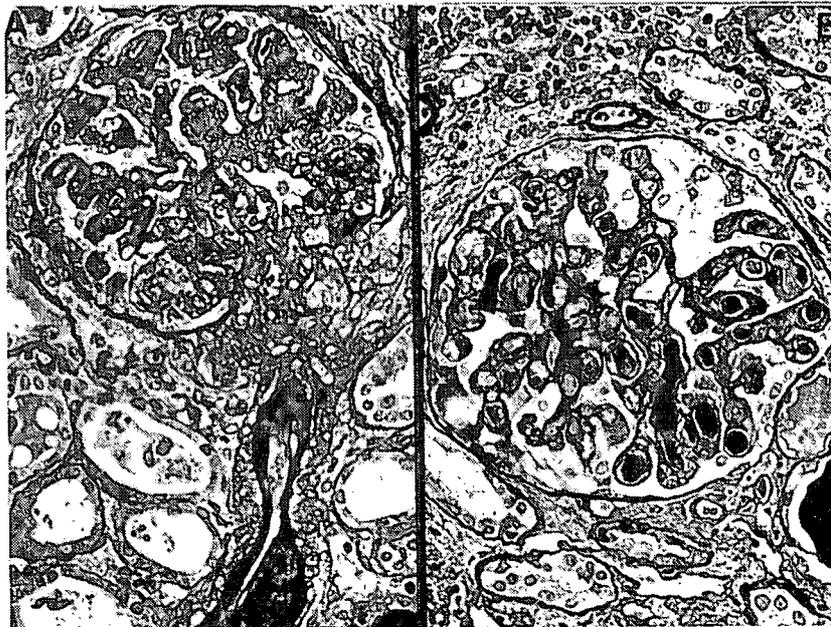


Fig. 2.—A: Glomérulo con lesiones segmentarias de microangiopatía trombótica localizadas en hilio vascular y lesiones isquémicas en la periferia con flexuosidad y engrosamiento de la membrana basal. Obsérvense los depósitos fibrinoides en la arteriola. Tinción PAS. Aumentos  $\times 160$ . B: Trombosis capilar glomerular. Tinción PAS. Aumentos  $\times 160$ .

bular caracterizada por la dilatación tubular, descamación celular y presencia de cilindros hialinos.

En los 2 casos con estudio histológico secuencial (casos 4B, 5B) se objetivó una progresión de la patología glomerular hacia lesiones isquémicas, así como evolución paralela del daño vascular con un predominio de lesión crónica o esclerosante, como lo demostraba la importante reduplicación del componente elástico. Al mismo tiempo había un incremento de la fibrosis intersticial con mayor proporción de atrofia tubular.

No se pudo comprobar una relación entre el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas y porcentaje de glomérulos con MAT o tipo de lesión vascular, aunque sí existe una relación entre intensidad del daño vascular, porcentaje de glomérulos isquémicos y afectación tubulointersticial como se comprueba en los casos 3, 4, 5, 7 y

8. Todos éstos han tenido un pronóstico desfavorable permaneciendo en insuficiencia renal crónica (casos 7, 8) o siendo exitus (casos 3, 4 y 5).

Las características ultraestructurales presentaban un paralelismo con los resultados de MO; observándose lesiones catalogadas como agudas y crónicas. Los glomérulos con lesiones típicas de MAT mostraban una importante alteración del espacio subendotelial con hipertrofia e hiperplasia de células endoteliales, mesangiales y fenómenos de interposición celular mesangial en el espesor de la membrana basal, oclusión de la luz capilar y presencia de material membrana basal rodeando al citoplasma celular, originando un aspecto «arteriolar» del capilar glomerular (Fig. 4). Ocasionalmente se observaban cuerpos densos en el interior citoplásmico de células endoteliales y mesangiales que se identificaban como fago-

TABLA II

SHU-MAT DEL ADULTO  
Resultados de inmunofluorescencia

Casos	IgA		IgG		IgM		C <sub>1</sub> Q		C <sub>3</sub>		C <sub>4</sub>		Fb	
	G	V	G	V	G	V	G	V	G	V	G	V	G	V
1					+ F	++			+ F	++	+ F	+		+
2						++		+	+ F	++	+ F	++	+ F	+
3														+
4	+ F	++	+ F	+++	+ F	++	+		+ D	+++	+ F	+	+	+++
4b				+++	+ F					+		+	+ F	+
5	+ F	++	+ D	+++	+	+++			+ D	+++	+	+	+ D	+++
6			+ F							++		+		
7						++		+	+ F	++				
8				+		+++		++		++		+		++
9						+				+				

F = Depósito focal. D = Depósito difuso. G, = Glomérulo. V = Vasos.

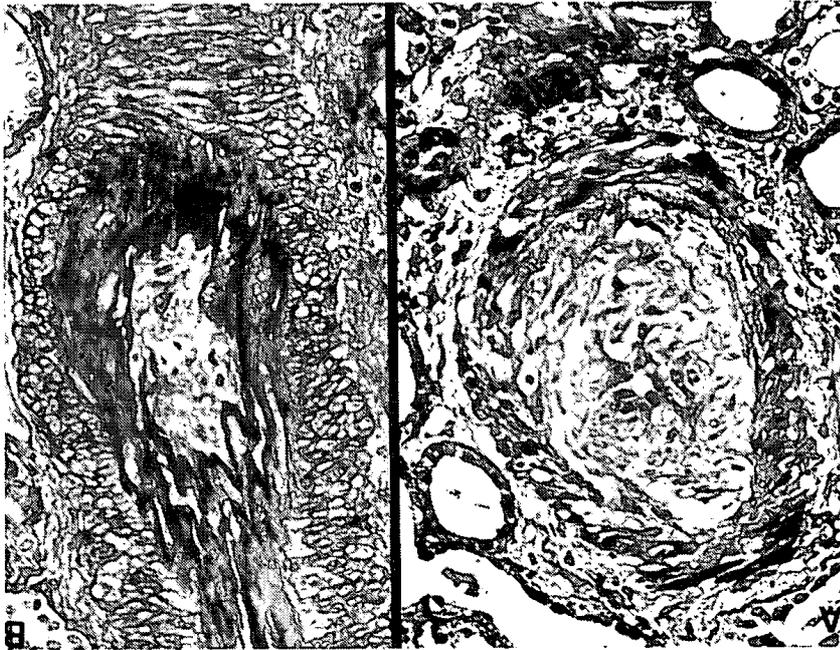


Fig. 3.—A: Intensa hiperplasia fibromixoide de la íntima de una arteria lobulillar, con casi oclusión de la luz capilar. Tinción hematoxilina-eosina. Aumentos  $\times 187$ . B: Lesiones de esclerosis y reduplicación elástica interna de una arteria. Tinción tricrómico de Masson. Aumentos  $\times 75$ .

lisosomas (Fig. 4). Otro hecho constante era el engrosamiento de la membrana basal capilar, debido al ensanchamiento del espacio subendotelial, con aspecto electrónlúcido y presencia de depósitos finamente granulares

(Fig. 5). La presencia de depósitos electrondensos homogéneos era muy inconstante y generalmente localizados en aisladas asas capilares (Fig. 4). Las células mesangiales eran muy prominentes e hiperplásicas con abun-

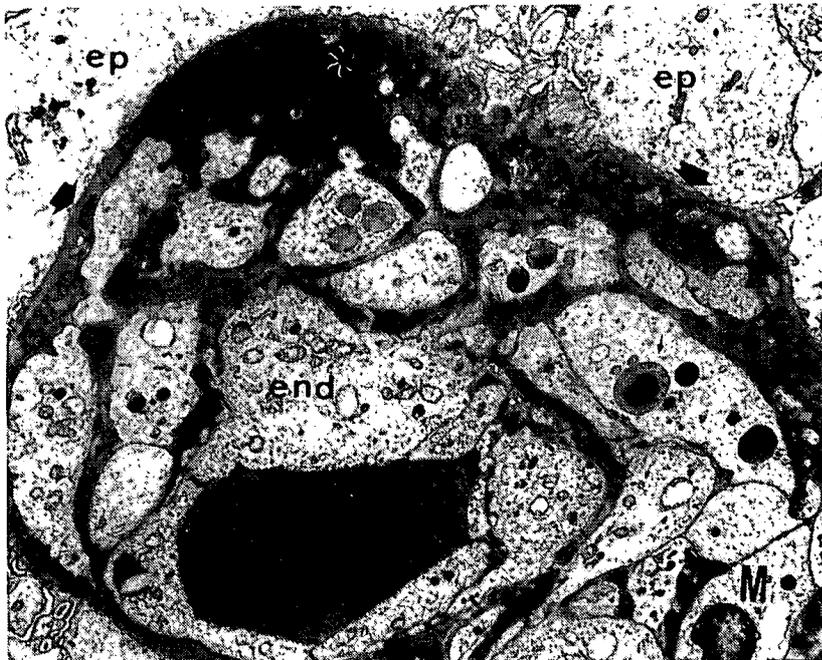


Fig. 4.—Aspecto ultraestructural de un glomérulo de microangiopatía trombótica, en el que destaca la importante reducción de la luz por hipertrofia de células endoteliales y fenómenos de interposición de células mesangiales. Obsérvese la presencia de depósitos homogéneos electrondensos \* debajo de la membrana basal adelgazada  $\blacklozenge$ , así como la presencia de material membrana basal rodeando al citoplasma de células que contienen abundantes fagolisosomas ( $\uparrow$ ). Aumentos  $\times 6.850$  (H = hematíes, end = célula endotelial, ep = célula epitelial pedicular, M = células mesangiales.)

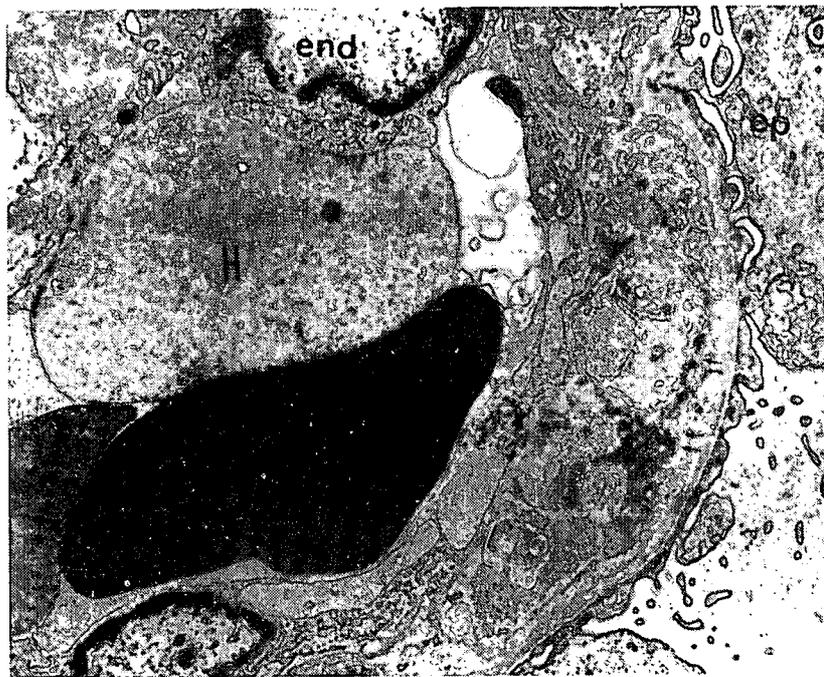


Fig. 5.—Patología del espacio subendotelial de una membrana basal glomerular con intenso ensanchamiento, depósitos finamente granulares ( $\uparrow \uparrow$ ) rodeados de áreas electronúcidas. Aumentos  $\times 8,685$ . (H = hematíes, end = célula endotelial; ep = célula epitelial pedicelar.)

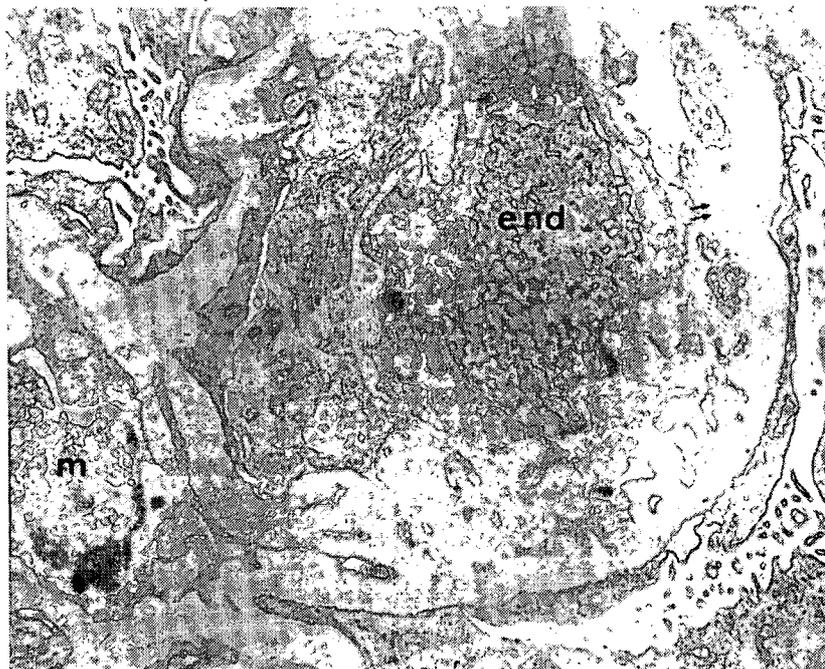


Fig. 6.—Importante patología de la membrana basal con engrosamiento y reduplicación y signos de interposición. Obsérvese la prominencia de la célula endotelial y los depósitos finamente granulares ( $\uparrow \uparrow$ ). Aumentos  $\times 6,860$ . (end = célula endotelial, M = célula mesangial.)

dante citoplasma claro y aislados fenómenos de lisis, pero con ausencia de una proliferación o aumento de material membrana basal mesangial. Junto con estas lesiones de tipo agudo se observaban otras de carácter más crónico e isquémico, consistentes en un engrosamiento y flexuosidad de la membrana basal, con irregularidad del espacio subendotelial, interposición y aumento de matriz mesangial con presencia de aisladas fibras de colágeno

(Fig. 6). Una disminución de lesiones de tipo agudo, en donde priman las alteraciones de tipo celular, endotelial y mesangial, y un aumento paralelo de las lesiones de la membrana basal capilar de tipo isquémico con lesiones de esclerosis fueron observadas en el caso en el que existe estudio secuencial con microscopio electrónico (caso 4B). Otras alteraciones ultraestructurales menos constantes eran la fusión pedicelar segmentaria de célu-

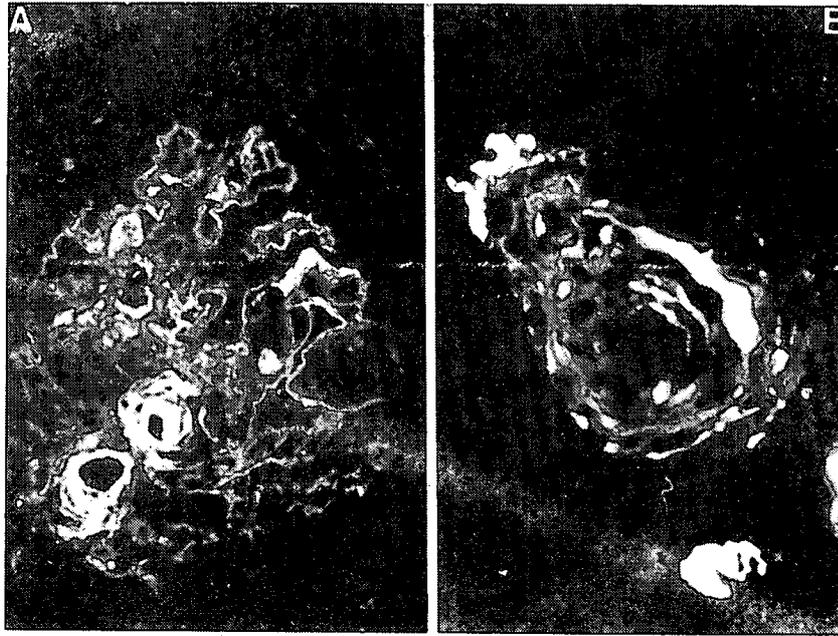


Fig. 7.—A: Depósitos granulares glomerulares de  $C_3$  localizados preferentemente en arteriolas hiliares y en pared capilar. Aumentos  $\times 126$ . B: Depósitos arteriolares de fibrinógeno. Aumentos  $\times 316$ .

las epiteliales con un aumento de organelas citoplásmicas, presencia de cuerpos densos redondos fagolisosómicos, así como imágenes de necrosis celular epitelial con desprendimiento de la membrana basal, observándose membranas basales «desnudas» no revestidas por podocitos.

Las características de IF están reflejadas en la tabla II y sólo en 2 casos (4 y 5) se observaron depósitos glomerulares, difusos y generalizados, pero de escasa cantidad, de algún tipo de inmunoglobulina o complemento, preferentemente en relación con el hilio glomerular (Fig. 7). En un caso (caso 5), los depósitos tenían un carácter mixto, granular y algunos segmentos lineales de IgG y  $C_3$ . En los demás casos los depósitos eran focales y muy segmentarios. Contrariamente a la inconstancia de los depósitos glomerulares, a nivel vascular era frecuente y evidente la presencia de  $C_3$ , IgM, Fb e IgG (Fig. 7B), siendo muy positivos los depósitos de  $C_3$ , fibrina e IgG (casos 4 y 5) e IgM (casos 5 y 8). En otros existían depósitos menos intensos, bien de IgM y  $C_3$  (casos 1 y 7), IgM,  $C_3$ ,  $C_4$  (caso 2) o  $C_3$  (caso 6). En los casos 3 y 9 la positividad vascular era débil. En el único caso (caso 4) que consta estudio de IF secuencial en la biopsia y en la pieza de nefrectomía se habían casi negativizado los depósitos glomerulares, persistiendo de forma focal fibrina e IgM. Asimismo disminuyó la intensidad a nivel vascular permaneciendo solamente muy positiva la IgG.

## DISCUSION

Generalmente se admite que el SHU del adulto, a diferencia del infantil, tiene peor pronóstico y cursa con un cuadro clínico e histopatológico más heterogéneo, muy

relacionado con hipertensión arterial acelerada<sup>6-8</sup>. Coincidiendo con otros estudios<sup>7,13</sup>, la mayoría de nuestros casos han presentado en el curso de su enfermedad hipertensión vascular y mal pronóstico asociado a un cuadro histopatológico heterogéneo. Sin embargo, y en relación con las características histológicas, es necesario resaltar la presencia en todos los casos de glomerulos prominentes con hiperplasia de células endoteliales, dobles contornos capilares y sobre todo un aspecto «reticulado» o fibrilar del mesangio muy prominente con las tinciones habituales de hematoxilina, pero paradójicamente negativo con la plata metenamina. Este fenómeno denominado «mesangiólisis»<sup>18,29</sup>, asociado a la hiperplasia mixoide de la íntima de las arterias lobulillares, constituyen las características más típicas, así como parte del sustrato histológico del SHU entre lo que se debe incluir la necrosis cortical<sup>2,3,8,16</sup>. Si bien en la mayoría de nuestros casos existe una relevante patología vascular, en tres casos la lesión preferente es glomerular con mínima repercusión vascular. En base a estas diferencias histopatológicas sería lógico pensar en diferente curso clínico evolutivo en ambos grupos. Anatomopatológicamente el primer grupo se caracteriza por escasa lesión vascular y una afectación glomerular homogénea y típica de MAT. Por el contrario, el grupo de mal pronóstico muestra características histopatológicas más heterogéneas coexistiendo todo el espectro lesional que se ha descrito en el SHU<sup>18,19</sup>, como es la necrosis cortical, glomerulos con alteraciones de MAT, glomerulos isquémicos, importante patología vascular y fibrosis intersticial. Estas características clinicopatológicas, diferentes en los dos grupos mencionados, conlleva a plantear un problema fundamental en el contexto del SHU como es conocer si el binomio SHU-MAT en el adulto es identificable con lo

descrito primariamente en niños y consecuentemente si el SHU del adulto es una entidad clínica definida con un sustrato histológico o, por el contrario, engloba un conjunto de entidades clínicas diferentes, pero con características comunes o similares.

En primer lugar no debemos olvidar que el SHU es un «síndrome»<sup>20</sup> y, por tanto, el sustrato anatómico puede ser variable. En el adulto existen diferentes entidades clínicas ausentes o poco frecuentes en los niños, que debido a sus características comunes con el SHU tienden a englobarse como variantes del mismo y entre las que cabe destacar la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) con insuficiencia renal<sup>6,14-16</sup>, la insuficiencia renal del postparto<sup>9,21</sup>, la insuficiencia renal en relación con la toma de contraceptivos<sup>10,11,22</sup> y la hipertensión arterial maligna acelerada<sup>13</sup>. Ejemplos de estas tres últimas asociaciones han sido observadas en enfermos de nuestra casuística. También ha sido descrito un síndrome similar en otras entidades menos frecuentes, como la insuficiencia renal postradiación<sup>23</sup>, en el curso de lupus eritematoso diseminado con afectación microangiopática<sup>15</sup>, neoplasia o carcinomatosis<sup>24</sup>, incluso asociado a una glomerulonefritis primitiva<sup>25</sup>.

Es admitido que la afectación renal en el SHU del adulto es más polimorfa y con mayor repercusión vascular que en la mayoría del SHU existente en los niños<sup>13,18</sup>. La importante patología vascular que hemos observado y que consiste fundamentalmente en la presencia de fibrina e hiperplasia de la íntima son indistinguibles de las descritas en la «nefroangioesclerosis arterial-arteriolar maligna» secundaria a la hipertensión maligna acelerada, razón por la que autores<sup>7,17</sup> no las diferencian, así como a las existentes en la PTT y esclerodermia<sup>6,15,41</sup>. Este tipo de lesión, junto con los depósitos de inmunoglobulinas y fibrina demostrables en la IF, obliga por supuesto a un diagnóstico diferencial con cualquier tipo de vasculitis, únicamente descartable desde el punto de vista clínico y por la ausencia de repercusión vascular sistémica, si bien es lógico pensar que cualquier tipo de vasculitis puede, en un momento de su evolución, desencadenar un SHU como de hecho ocurre en el LED con repercusión microangiopática<sup>15</sup>. Es precisamente esta importante patología vascular la que induce a algunos autores<sup>13</sup> a considerar que el daño vascular es patogénicamente primario en el desarrollo del SHU, por lo que en vez de denominar al cuadro histológico «microangiopatía trombótica», prefiere usar el término de «nefroangioesclerosis maligna primaria», restándole valor diagnóstico histológico a las lesiones glomerulares asociadas. Apoyando esta hipótesis existe una importante patología vascular tanto en nuestros casos como en otros descritos en la literatura<sup>7,15,17</sup>; sin embargo, quedarían sin explicación aquéllos en donde contrariamente existe una patología glomerular sin evidente lesión vascular, como ocurre en gran parte del SHU infantil<sup>18,19</sup> y en 3 de nuestros casos. Esta dualidad originada entre los casos con predominio de lesión vascular y aquellos con predominio

de lesión glomerular ha sido unificada por HABIB y cols.<sup>18</sup>, que tras revisión del SHU infantil con correlación clinicopatológica hacen una subdivisión en dos grupos: MAT preferentemente glomerular y MAT de predominio vascular. Este último grupo estaba constituido por niños de mayor edad con alta incidencia de hipertensión arterial y mal pronóstico, siendo por tanto muy similar a la mayoría de nuestros casos desde el punto de vista clínico e histopatológico. La limitación de nuestra serie nos impide por el momento hacer conclusiones categóricas, pero coincidiendo con THOENES y JOHN<sup>17</sup> creemos que en el SHU del adulto existe una representación histológica de ambos grupos, vascular y glomerular, pero con una mayor proporción de repercusión vascular o mixta contrariamente a lo que ocurre en el SHU infantil.

Junto con criterios clínicos de mal pronóstico, como tiempo e intensidad de oligoanuria, áreas endémicas o epidémicas, existencia o no de pródomos<sup>26</sup>, se han descrito diferentes criterios histopatológicos, entre los que sobresale la existencia de necrosis cortical y el grado de afectación glomerular<sup>19,27</sup>. Coincidiendo con otros autores<sup>7,41</sup> creemos que el pronóstico está en relación con el grado de patología vascular causante a su vez del porcentaje de afectación glomerular y relación de glomérulos isquémicos, como observamos en los 2 casos con estudio histopatológico secuencial, existiendo una progresión de las lesiones vasculares de tipo agudo (hiperplasia fibromixoide de la íntima, fibrinoide) hacia lesiones crónicas e irreversibles de esclerosis, aumentando el porcentaje de glomérulos isquémicos, así como una importante fibrosis intersticial. Es lógico aceptar que la patología vascular esté relacionada con la hipertensión vascular y que el mantenimiento de la misma autoperepetúe el daño renal, originándose incluso en algunos casos una necrosis cortical con fenómenos trombóticos que constituye el extremo del espectro histopatológico de la MAT<sup>27</sup>.

Las características ultraestructurales son importantes para el diagnóstico y el conocimiento del síndrome. Nuestra experiencia coincide con otros estudios<sup>28,29</sup>. La presencia de asas capilares con prominentes células endoteliales en las que se evidencia un activo retículoendoplásmico rugoso, junto con el desdoblamiento de la membrana basal con interposición de células mesangiales, origina un aspecto «arteriolar» que consideramos característico (Fig. 4). Otro hecho casi constante es el ensanchamiento del espacio subendotelial con depósitos finamente granulares. El aspecto reticulado del mesangio descrito con MO y que ha creado el término de «mesangiolisis»<sup>18,29</sup> es consecuencia de la hipertrofia, edema y signos degenerativos de la célula mesangial que tiene amplio citoplasma con tendencia a ocupar todo el espacio mesangial y a la interposición capilar. En los casos iniciales no existe proliferación de matriz mesangial, hecho que nos explica la negatividad de la plata metenamina, que constituye un rasgo muy importante en el diagnóstico diferencial histológico. Otra característica ca-

si constante es la presencia de abundantes fagolisosomas o «cuerpos redondos», tanto en las células mesangiales como a nivel de células epiteliales, que muestran signos degenerativos. La presencia de fibrina fibrilar, característica de aquellos casos de coagulación intravascular diseminada<sup>16</sup>, no fue un rasgo constante en nuestro estudio, hecho de valor patogénico, ya que existe una tendencia que intenta relacionar el SHU con un trastorno del sistema de la coagulación<sup>8,20</sup>. Dada la inconstante alteración analítica de la coagulación, algunos autores<sup>30,31</sup> opinan que se producirían episodios de coagulación intravascular muy transitorios no detectados analíticamente. La alteración de la célula endotelial fue evidente en nuestros casos y coincidiendo con otras observaciones<sup>8,16,32,33</sup>, posiblemente debe estar relacionada con la patogenia del SHU, pues es conocida la importante relación entre endotelio, regulación del sistema fibrinolítico y sistema de la coagulación, así como regulación de la microcirculación intrarrenal<sup>32</sup>.

A partir de la descripción del McCoy<sup>36</sup> de un caso con depósitos de IgG, se discute la posibilidad de una alteración inmunológica como mecanismo patogénico del SHU. La disminución del C<sub>3</sub> sérico y depósitos de C<sub>3</sub><sup>37</sup> variaciones en la cifra de inmunoglobulinas<sup>38,39</sup> y la presencia de C<sub>3</sub> NEF<sup>40</sup> apoyarían esta posibilidad.

Nuestros hallazgos con IF coinciden en general con lo descrito en la literatura en donde con relativa frecuencia se refieren depósitos vasculares y con menos constancia glomerulares<sup>12,32,41</sup>. Sólo en 2 casos hemos observado depósitos difusos glomerulares preferentemente en relación con la pared capilar. Aunque se comenta que los complejos inmunes están implicados en el depósito renal de fibrina<sup>43</sup>, es muy posible que ocurra lo contrario, es decir que las alteraciones del nivel del complemento y los hallazgos de IF sean secundarios a las alteraciones de la coagulación<sup>41</sup>, de hecho características similares han sido descritas en la hipertensión arterial maligna<sup>42</sup>.

En conclusión, se confirman un conjunto de alteraciones histopatológicas con repercusión glomerular y vascular que creemos definitorias de MAT y típicas del SHU. Aunque la mayoría de los casos muestran importante repercusión vascular, posiblemente causa de su mala evolución, existen casos muy superponibles, tanto clínica como histopatológicamente a la mayoría del SHU infantil. Este hecho en nuestra opinión es de significativa importancia para en un futuro conocer si se trata de casos «abortivos» o verdaderamente si existen dos grupos de SHU del adulto basándonos en características histopatológicas que se correlacionarían con una evolución y pronóstico.

#### BIBLIOGRAFIA

- GASSER, C.; GAUTIER, E.; STECK, A.; STECK, A.; SIEBENMANN, E. C., y OESCHLIN, R.: «Hämolytisch urämisches syndrom: bilaterale nierenrindennekrosen bei acute erworbenen hämolytischen anämien». *Schweiz. Med. Wschr.*, 85:905-909, 1955.
- HABIB, R.; CORTECUISSÉ, V.; LEGER, F.; MATHIEU, H., y ROYER, P.: «Etude anatomo-pathologique de 35 observations de Syndrome Hemolytique et Urémique de l'enfant». *Arch. Franc. Ped.*, 26: 391-416, 1969.
- VITSKY, B. H.; SUZUKI, Y.; STRAUSS, L., y CHURG, J.: «The hemolytic-uremic syndrome: a study of renal pathologic alterations». *Am. J. Pathol.*, 57: 627-647, 1969.
- WADELL, A. J. H., y MATZ, L. R.: «Haemolytic uraemic syndrome: a report of two cases in adults». *Med. J. Austr.*, 2: 893-898, 1966.
- KING, L. R.; WULSIN, J. H., y MC ADAMS, A. J.: «Hemolytic-uremic syndrome in older children and adults». *J. Urol.*, 101: 273-275, 1969.
- CLARKSON, A. R.; LAWRENCE, J. R.; MEADOWS, R., y SEYMOUR, A. E.: «The hemolytic-uremic syndrome in adults». *Quart. J. Med.*, 39: 227-244, 1970.
- MOREL-MAROGER, L.; KANFER, A.; SOLEZ, K.; SRAER, J. D., y RICHET, G.: «Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic-syndrome): Clinicopathologic study in 20 adults». *Kidney Int.*, 15: 548-558, 1979.
- GOLDSTEIN, M. H.; CHURG, J., y GRIBETZ, D.: «Hemolytic-uremic syndrome». *Nephron.*, 23:263-272, 1969.
- ROBSON, J. S.; MARTIN, A. M.; RUCKLEY, V. A., y MCDONALD, M. K.: «Irreversible post partum renal failure». *Quart. J. Med.*, 37: 423-435, 1968.
- BROWN, C. B.; CLARKSON, A. P.; ROBSON, J. S.; CAMERON, J. S.; THOMSON, D., y OGG, C. S.: «Haemolytic-uraemic syndrome in women taking oral contraceptives». *Lancet*, 1: 1479-1481, 1973.
- HAUGLUSTAINÉ, D.; B. VAN DAMME; VANRENTERGHÉM, Y., y MICHELSEN, P.: «Recurrent hemolytic uremic syndrome during oral contraception». *Clin. Nephrol.*, 15: 148-153, 1981.
- SALYER, W. R.; SALYER, D. C., y HEPTINSTALL, R. H.: «Scleroderma and microangiopathic hemolytic anemia». *Ann. Intern. Med.*, 78: 895-897, 1973.
- BOHLE, A.; HELMCHEN, V.; GRUND, K. E.; GARTNER, H. V.; MAYER, D.; BOCK, K. D.; BULLA, M.; BUNGER, P.; DIEKMANN, L.; FROTSCHER, U.; HAYDUK, K.; KOSTERS, W.; STRAUCH, M.; SCHELER, F., y CHRIST, J.: «Malignant nephrosclerosis in patients with hemolytic uremic syndrome (primary malignant nephrosclerosis)». En: Current topics in pathology. Edit. Springer Verlag, pp. 81-113. Berlin, Heidelberg, 1977.
- SHUMWAY, C. N., y TERPLAN, K. L.: «Hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal disease in childhood. The hemolytic-uremic syndrome». *Pediatr. Clin. North Am.*, 11: 577, 1964.
- HEPTINSTALL, R. H.: «Microangiopathic hemolytic anemia, hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura and scleroderma». En: Pathology of the Kidney. Edit. Little Brown, pp. 675-711. Boston, 1974.
- CHURG, J.: «Coagulation and the Kidney disease: present status». International Academy of Pathology monograph. Edit. Williams and Wilkins Co., pp. 140-161. Baltimore, 1979.
- THOENES, W., y JOHN, H. D.: «Endotheliotropic (hemolytic) nephroangiopathy and its various manifestation forms (thrombotic microangiopathy, primary malignant nephrosclerosis, hemolytic uremic syndrome)». *Klin. Wschr.*, 58: 173, 1980.
- HABIB, R.; LEVY, M.; GAGNADOUX, M. F., y BROYER, M.: «Le pronostic dy Syndrome hemolytique et urémique chez l'enfant». En: Actualités Nephrologiques. Edit. Flammarion, pp. 1-25. Paris, 1981.
- LEVY, M.; GAGNADOUX, M. F., y HABIB, R.: «Pathology of hemolytic uremic syndrome in children». En: Hemostasis Prostaglandins an Renal disease. Edit. Remuzzi, G.; Mecca, G.; Gaetano, G. Raven Press, pp. 383-397. New York, 1980.
- KAPLAN, B. S., y DRUMMOND, K. N.: «The hemolytic uremic syndrome is a syndrome». *New Engl. J. Med.*, 298:964, 1978.
- CARSTEN, M. B., y KARALAKULASINGAM: «Late changes of irreversible post partum renal failure». *Virch. Arch. Pathol. Anat.*, 367: 171-179, 1975.
- EDITORIAL: «Hemolytic uraemic syndrome of young women». *Lancet*, 1: 943, 1976.
- COGAN, M. G., y ARIEFF, A. I.: «Radiation nephritis and intravascular coagulation». *Clin. Nephrol.*, 10: 74-78, 1978.
- LAFFAY, D. L.; TUBBS, R. R.; VALENZUELA, R., y HALL, P. M.: «Chronic glomerular microangiopathy and metastatic carcinoma». *Hum. Pathol.*, 10: 433-438, 1979.
- DISHE, F. E.; CULLIFORD, E. J., y PARSONS, V.: «Haemolytic uraemic syndrome and idiopathic membranous glomerulonephritis». *Br. M. J.*, 1: 1112-1113, 1978.
- «Case record of the Massachusetts General Hospital». *N. Engl. J. Med.*, 293: 1247-1253, 1975.
- HABIB, R.: «The hemolytic uremic Syndrome». En: Prevention of Kidney and urinary tract disease. C. H. Coggins y N. B. Cummings (edit.). U. S. Government Printing office, pp. 39-48. Washington, 1978.
- SHIGEMATSU, H.; DIKMAN, S. H.; CHURG, J.; GRISHMAN, E., y DUFFY, J. L.: «Mesangial involvement in hemolytic-uremic syndrome. A light and electron microscopic study». *Am. J. Pathol.*, 85: 349-362, 1976.
- WILLOUGHBY, M. L. N.; MURPHY, A. V.; MCMORRIS, S., y JEWELL, F. G.: «Coagulation studies in haemolytic uremic syndrome». *Arch. Dis. Child.*, 47: 766-771, 1972.
- GIANANTONIO, C. A.; VITACCO, M.; MENDILAHARZU, F.; GA-

## E. VAZQUEZ MARTUL, F. VALDES CAÑEDO

- LLO, G. E., y SOJO, E. T.: «The hemolytic uremic syndrome». *Nephron.*, 11: 174-192, 1973.
32. DE CHADAREVIAN, J. P., y KAPLAN, B. S.: «The hemolytic uremic syndrome of childhood». En: *Perspectives in Pediatric Pathology*. Edit. Year. Book Medical Publisher. Rosemberg, H. S., y Bolande, R. P., pp. 465-502. Chicago-London, 1978.
33. RIELLA, M. C.; GEORGE, Ch. R. P.; HICKMAN, R. O.; STRIKER, G. E.; SLICHTER, S. J.; HARKERS, L., y QUADRACCI, L. J.: «Renal microangiopathy of the hemolytic uremic syndrome in childhood». *Nephron.*, 17: 188-203, 1976.
34. GLASGOW, L. A., y BALDUZZI, P.: «Isolation of Coxsackie virus group. A type 4 from a patient with hemolytic uremic syndrome». *New Engl. J. Med.*, 273: 754-756, 1965.
35. VAN WIERINGEN, P. M.; MONNENS, L. A. M., y BAKKEREN, J. A.: «Hemolytic uremic syndrome: Absence de circulating endotoxin». *Pediatrics*, 58: 561-563, 1976.
36. MCCOY, R. C.; ABRAMOWSKY, C. R., y KRNEGER, B.: «The hemolytic uremic syndrome with positive immunofluorescence studies». *J. Pediatr.*, 85: 170-174, 1974.
37. GONZALO, A.; MAMPASO, F.; GALLEGRO, N.; BELLAS, C.; SEGUI, J., y ORTUÑO, J.: «Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and deposits of IgM and C<sub>3</sub> in the involved renal tissue». *Clin. Nephrol.*, 16: 193-199, 1981.
38. KIM, Y.; MILLER, K., y MICHAEL, A. F.: «Breakdown products of C<sub>3</sub> and factor B in hemolytic uremic syndrome». *J. Lab. Clin. Med.*, 89: 845-850, 1977.
39. KAPLAN, B. S.; THONSON, M. B., y DE CHADAREVIAN, J. P.: «The hemolytic uremic syndrome». *Pediatr. Clin. N. Am.*, 23: 761-777, 1976.
40. BARRE, P.; KAPLAN, B. S.; DE CHADAREVIAN, J. P., y DRUMMOND, K. N.: «Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia, serun C<sub>3</sub> Nef. and glomerular deposits of C<sub>3</sub>». *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 101: 357-361, 1977.
41. HEPTINSTALL, R. H.: «Hemolytic Uremic Syndrome: Pathology of the Kidney. Little Brown and Co., pp. 910-931. Boston. Toronto. Third Edit., 1983.
42. PARONETTO, F.: «Immunocytochemical observations on the vascular necrosis and renal glomerular lesions of malignant nephrosclerosis». *Am. J. Pathol.*, 46: 901-915, 1965.
43. KATZ, J.; LURIE, A.; KAPLAN, B. S.; KRAWITZ, S., y METZ, J.: «Coagulation findings in the hemolytic-uremic syndrome of infancy: Similarity to hiperacute renal allograft rejection». *J. Pediatr.*, 78: 426, 1971.

### Agradecimiento

Agradecemos a las doctoras M. J. Alvarez Martín y Melisa Fernández la ayuda prestada por la aportación de casos, así como a la señorita Cristina Crespo por los múltiples mecanografiados de este trabajo.