

Síndrome hemolítico urémico atípico

Asín-Samper U¹, Munguía-Navarro P², Caramelo-Hernández R², Arnaudás-Casanova L²¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

Recibido: 01/05/2016

Aceptado: 01/06/2016

En línea: 30/06/2016

Citar como: Asín-Samper U, Munguía-Navarro P, Caramelo-Hernández R, Arnaudás-Casanova L. Síndrome hemolítico urémico atípico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2016 (Jun); 1(0): 58-60.

Autor para correspondencia: Uxua Asín Samper. uasinsamper@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome hemolítico urémico atípico
- ▷ Microangiopatía trombótica
- ▷ Eculizumab

Keywords

- ▷ Atypical hemolytic uremic syndrome
- ▷ Thrombotic microangiopathy
- ▷ Eculizumab

Resumen

Clínica. Asociación de microangiopatía trombótica (MAT), trombocitopenia y fracaso renal agudo. Se pueden afectar otros órganos como cerebro, intestino o piel.

Pruebas. Frotis sanguíneo, detección de toxina Shiga, determinación de actividad ADAMTS 13, determinación del complemento y exclusión de microangiopatías secundarias (autoinmunidad, serologías, coagulación...).

Evolución. Remisión de hemólisis tras eculizumab, aunque persiste un deterioro severo de la función renal.

Diagnóstico. Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Discusión. El síndrome hemolítico es una entidad caracterizada por la tríada trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y fracaso renal agudo causado por un defecto crónico de la regulación del complemento. Tras la instauración de eculizumab como tratamiento de primera elección, la evolución y pronóstico de este síndrome ha mejorado notablemente.

Abstract

Clinical. Microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure association. Other organs can be damage like brain, bowel or skin.

Tests. Blood smear, Shiga toxin detection, ADAMTS 13 determination, complement determination and secondary thrombotic microangiopathy (autoimmunity, serology, blood clotting...).

Progress. Hemolysis remission after eculizumab, although serious renal damage is remained.

Diagnosis. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS).

Discussion. Atypical hemolytic uremic syndrome is a rare condition characterised by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure, caused by chronic defective regulation of the complement activation. After eculizumab has been established as first line therapy, the progress and prognosis has remarkably improved.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome hemolítico urémico es una entidad crónica y recidivante. Se debe instaurar el tratamiento con eculizumab desde el momento de la sospecha diagnóstica, lo cual mejora significativamente la evolución de la afectación renal y hematológica.

Introducción

El SHUa es una entidad clínica definida por la tríada anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, en la que las lesiones

subyacentes están mediadas por un proceso de microangiopatía trombótica (MAT), consecuencia del daño producido en el endotelio de la microvasculatura renal y de otros órganos por disregulación del sistema del complemento.

Historia clínica

Mujer de 53 años. Antecedentes de hipertensión arterial y hábito tabáquico (10 cigarrillos/día).

Un mes antes de su ingreso comienza con astenia, hiporexia con pérdida de peso de 5-6 kg durante este periodo. En la última semana presenta disnea progresiva hasta hacerse de pequeños esfuerzos, acudiendo a Urgencias por este motivo.

Exploración física

Presión arterial 230/120 mmHg. Taquipnea en reposo. Afebril. Regular estado general. Palidez cutaneomucosa, bien perfundida y sin signos de deshidratación. Consciente y orientada. Auscultación cardiorrespiratoria: tonos cardíacos rítmicos, taquicárdicos, sin soplos. Hipofonosis generalizada, crepitantes en bases. Abdomen: blando, depresible, no doloroso, hepatomegalia, no esplenomegalia, peristaltismo conservado. Extremidades: edemas hasta rodilla en ambas extremidades, no signos de trombosis venosa profunda.

Pruebas complementarias

- Analítica. Bioquímica: proBNP 3.500, glucosa 88, urea 297, creatinina 8,5, sodio 135, potasio 4, LDH 2.150; pH 7,4, bicarbonato 23,5. Hemograma: hemoglobina 7,6 g/dl (12,2-16,5 g/dl), volumen corpuscular medio 94,1%, hematocrito 22,4%, (36-48%), leucocitos 4.960, plaquetas 59.000 (125.000-450.000). Algún esquistocito ocasional. Coagulación: actividad de protrombina 55%. Orina: incontable número de hematíes, no se observan hematíes dismórficos.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal 108 lpm. Signos de hipertrofia ventricular.
- Radiografía de tórax: signos de descompensación cardíaca.
- Ecografía abdominal: hepatomegalia moderada homogénea, con venas suprahepáticas congestivas prominentes. No esplenomegalia. Mínimo derrame pleural. Riñones ortotópicos, de tamaño y morfología normal, con buena diferenciación de la corticomedular, y el seno renal sin dilatación del sistema.

Evolución

Ingresa en la UCI para estabilización y realización de hemodiálisis.

La primera sospecha diagnóstica que se maneja en esta paciente es una MAT, por lo que se solicitan las siguientes pruebas:

- Ecocardiografía: miocardiopatía hipertrófica. FEVI 38%. Hipertensión pulmonar moderada. No derrame pericárdico.
- Test de Coombs: negativo.
- Complemento: C3 45,4; C4 6,25 disminuido.
- Frotis de sangre periférica: esquistocitos 4%, trombocitopenia moderada, plaquetas grandes y agregados de pequeño tamaño.
- Estudio de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, anti-DNA, antineutrófilos (PR3) C-ANCA, anticuerpos antineutrófilos (MPO) P-ANCA, anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM 1: negativo.
- Proteinograma: normal.
- Serologías: VIH, VHC, VHB, H1N1, CMV negativo.

- Estudio de coagulación: actividad de protrombina 55. Tiempo de trombo-plastina parcial activada 27, fibrinógeno 489.
- ADAMTS 13 (*A disintegrin and metalloproteinase with a trombospondin type 1 motif, member 13*) 39% (normal: 40-130%).
- Toxina Shiga negativa.

El algoritmo para el diagnóstico diferencial queda reflejado en la **Figura 1**.

Una vez que tenemos datos de trombocitopenia y hemólisis microangiopática, debemos realizar una determinación de ADAMTS 13 previa a cualquier tratamiento, y determinación de la toxina Shiga. Ante los datos obtenidos, podemos descartar que se trate de una púrpura trombocitopénica trombótica (ADAMTS 13 > 10%) y el síndrome hemolítico urémico típico (toxina Shiga negativa), por lo que los diagnósticos a valorar son SHUa y MAT secundaria¹.

La paciente no estaba en edad fértil, se había descartado patología subyacente (tumoral, autoinmune) y no tomaba fármacos que hicieran pensar en otras causas.

La HTA maligna es una entidad clínica que se caracteriza por una importante elevación de la presión arterial, junto con la presencia de hemorragias y exudados retinianos, con o sin edema de papila. Nuestra paciente presentaba HTA de larga evolución no diagnosticada previamente, cifras de PA de 230/120 mmHg al ingreso y retinopatía hipertensiva grado III, por lo que cumpliría criterios. Sin embargo, la HTA maligna no cursa con disminución de cifras del complemento y el cuadro mejora sustancialmente con el control de cifras tensionales, lo que no ocurrió en nuestro caso.

El diagnóstico de coagulación intravascular diseminada podría plantearnos dudas inicialmente por la presencia de una coagulación alterada. Sin embargo, estos datos mejoraron en la siguiente determinación y se explican por la presencia inicial de un hígado de estasis².

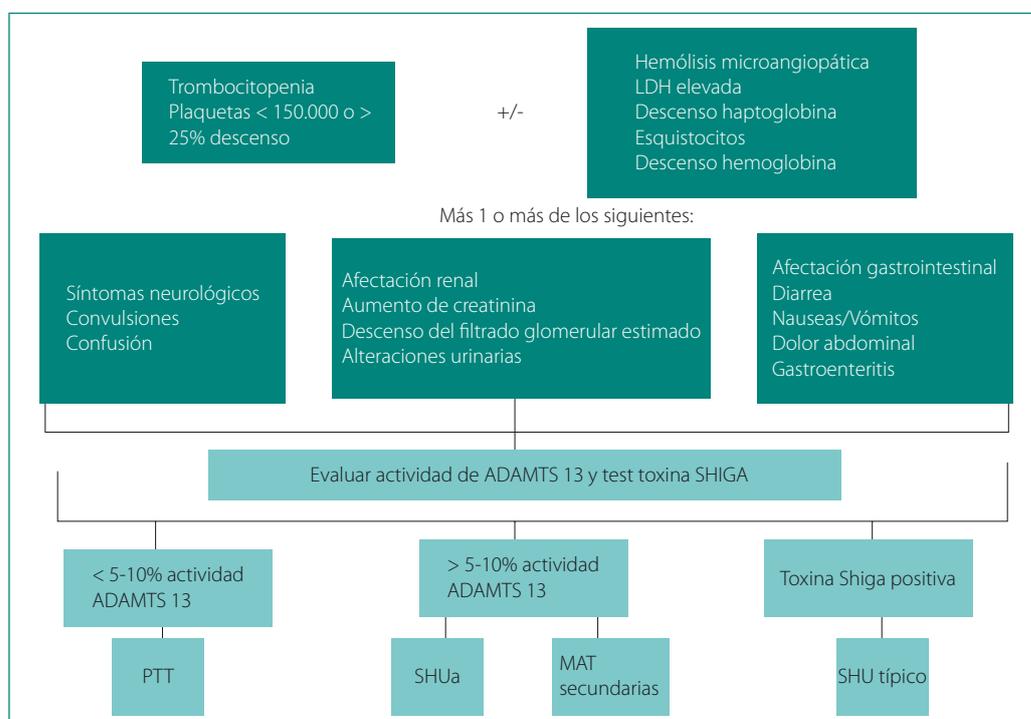


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la microangiopatía trombótica primaria (ADAMTS 13: *A disintegrin and metalloproteinase with a trombospondin type 1 motif, member 13*; LDH: lactato deshidrogenasa; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; STEC: *Escherichia coli* productor de toxina Shiga; MAT: microangiopatía trombótica atípica). De Campistol, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología 2015

Tras descartar causas secundarias de MAT, podemos concluir que el diagnóstico más probable es el SHUa.

En planta se realizan cinco sesiones de plasmaféresis en días consecutivos, y tratamiento con eculizumab. Previamente se administra vacuna contra el meningococo b y profilaxis del mismo con ciprofloxacino durante 15 días, dado el importante riesgo de meningitis que implica este tratamiento.

La dosis de eculizumab inicial es de 900 mg/semana, a partir de la quinta sesión 1.200 mg/semana.

Tras las cinco sesiones de plasmaféresis y una dosis de eculizumab, se produjo la resolución del cuadro de hemólisis, y mejoría de las cifras de plaquetas; no obstante, persistía el deterioro de la función renal, por lo que tras el cese de la hemólisis se decide realizar biopsia renal para valorar el pronóstico, cuyo resultado fue MAT en fase de resolución, compatible con SHUa.

Después de 3 meses de tratamiento, continua sin datos de hemólisis, con una función renal deteriorada pero estable, con un filtrado glomerular de 15 ml/min/1,73 m² sin precisar hemodiálisis, pues no presenta clínica de uremia; tiene buen control de iones, metabolismo fosfocálcico y equilibrio ácido-base. Precisa tres fármacos para el control de cifras tensionales y eritropoyetina para el control de la anemia (Hb 12 g/ml).

Está previsto mantener el tratamiento con eculizumab de forma indefinida en caso de necesidad de hemodiálisis o recidiva del cuadro, en los que podría valorarse suspenderlo.

Diagnóstico

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).

Discusión

El SHUa es una entidad crónica y recidivante desencadenada por activación incontrolada del complemento, produciendo daño endotelial y trombosis secundaria. En el 60% de los casos se detectan mutaciones en una o más proteínas del

complemento que predisponen a padecer esta enfermedad. Destaca el hallazgo de autoanticuerpos contra el factor H del complemento (10-15%). Las infecciones desencadenan SHUa en el 50-80% de los casos, especialmente infecciones respiratorias, aunque la diarrea puede ser desencadenante en un 30% de los casos.

El inicio de la clínica suele ser abrupto; el cuadro se caracteriza por la tríada anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y fracaso renal agudo, aunque también se pueden afectar otros órganos como el corazón, sistema nervioso central o piel. El diagnóstico se obtiene tras descartar purpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico típico y MAT secundarias.

El tratamiento de elección es eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la proteína del complemento C5, bloqueando la vía terminal del complemento. Reduce rápidamente y sostenidamente la activación incontrolada de C5 que provoca daño en estructuras propias mediante la formación del complejo de ataque de membrana.

Se debe iniciar precozmente, incluso previo a realizar plasmaféresis; únicamente podría no considerarse su administración en caso de recuperación completa tras plasmaféresis. Eculizumab se asoció con una tasa de normalización hematológica del 76%, mejoría del filtrado glomerular, de la proteinuria y reducción de la necesidad de diálisis y mantenimiento o mejoría progresiva de la respuesta hematológica y de la función renal. Los resultados positivos con eculizumab se observaron indistintamente en pacientes con o sin alteraciones genéticas y/o anticuerpos anti-factor H³.

Bibliografía

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2013 Jan 18; 33(1): 27-45. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781.
2. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Oct; 53(11): 1679-1688. doi: 10.1515/cclm-2015-0024.
3. Cofell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*. 2015 May 21; 125(21): 3253-3262. doi: 10.1182/blood-2014-09-600411.