

Diálisis y Trasplante

CASO CLÍNICO

Recuperación renal tardía con eculizumab en el síndrome hemolítico urémico atípico

Silvia González Sanchidrián¹, Inés Castellano Cerviño¹, Javier Deira Lorenzo¹, José María Sánchez Montalbán¹, Pedro Jesús Labrador Gómez¹. Juan Ramón Gómez-Martino Arroyo¹.

1 Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Palabras Clave

síndrome hemolítico urémico atípico, recuperación renal, eculizumab, diálisis peritoneal..

Resumen

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es una enfermedad ultra-rara que se asocia a mal pronóstico vital y fallo renal irreversible en un porcentaje elevado de casos. El tratamiento específico con eculizumab, basado en la patogenia de la enfermedad, ha cambiado drásticamente el pronóstico de estos pacientes, siendo aún limitada su experiencia a largo plazo. Presentamos un caso de SHUa en diálisis peritoneal con una recuperación renal tardía tras recibir tratamiento con eculizumab.

Late renal recovery with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome.

Keywords

Atypical hemolytic uremic syndrome, renal recovery, eculizumab, peritoneal dialysis.

Abstract

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an ultra-rare disease associated with a poor life prognosis and irreversible kidney failure in a high percentage of cases. Based on the pathogenesis of the disease, treatment with eculizumab, has drastically modified the prognosis of these patients, but long-term results are still limited. We report a case of aHUS on peritoneal dialysis with a late renal recovery after treatment with eculizumab.

Introducción

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es un subtipo de síndrome hemolítico urémico (SHU) de causa genética que afecta principalmente al riñón. Las terapias con anticuerpos monoclonales han dado excelentes resultados, con los que seguimos sumando experiencias a corto y largo plazo^{1,2}.

Presentación del caso:

Mujer de 25 años con enfermedad de Crohn tratada con adalimumab, diabetes corticoidea y trastorno adaptativo mixto. Debuta en 2012 con dolor abdominal, vómitos, diarrea, astenia, epistaxis y orinas oscuras. Presentaba datos de anemia hemolítica asociada a fracaso renal agudo (FRA) anúrico e hipertensión arterial. El frotis sanguíneo mostró >1% de esquistocitos, test de coombs negativo, complemento bajo y ADAMTS-13 normal (tabla 1).

La triada de anemia hemolítica no inmune (AHNI), trombocitopenia y FRA establecen la sospecha clínica de SHU, por lo que se inicia plasmaféresis (PF) diaria durante quince días y corticoides, precisando soporte de hemodiálisis (HD). La ecografía renal fue normal y todos los cultivos negativos. Se pidió estudio genético del complemento que detectó una mutación para el Factor I (FI) hallando un cambio en el exón 11 no descrito previamente (c. 1268C>A, p. Ala423Glu), que confirmó el diagnóstico de SHUa.

Se inicia tratamiento de inducción con eculizumab (4 dosis de 900 mg/semanal el primer mes) y una dosis de mantenimiento de 1200 mg.

Desde el punto de vista hematológico la evolución fue favorable, con normalización de los parámetros de hemólisis, por lo que ante la estabilidad clínica y sin evidencia de recuperación renal, se decidió discontinuar eculizumab (tabla 1).

	09/09/2012	12/09/2012	18/09/2012	26/09/2012	18/10/2012
Hb ¹ (g/dL) / Hto ² (%)	9.3 / 26.6	9 / 25.1	9.1 / 25.5	10.1 / 26.9	11.3 / 30.8
Plaquetas / mm ³	57 000	121 000	154 000	136 000	189 000
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.72	0.53	0.57	0.52	0.25
LDH ³ (UI/L)	1 092	963	1 152	1 588	698
Haptoglobina (mg/dL)	< 6.63			<6.63	80.1
Reticulocitos (%)		5.58	7.3	5.93	
C3 / C4 ⁴ (mg/dL)	89 / 21				184 / 44.2
Creatinina (mg/dL) / Urea (mg/dL)	7.69 / 177	9.49 / 221	6.69 / 204	7.37 / 230	8.56 / 208

Eculizumab

Tabla 1.- Evolución analítica desde la instauración de eculizumab en el debut de SHUa⁵

¹ Hb, Hemoglobina, ² Hto, Hematocrito, ³ LDH Lactato Deshidrogenasa, ⁴ C, Complemento, ⁵ SHUa, Síndrome Hemolítico Urémico atípico

La paciente siguió anúrica en HD periódica y la decisión de modalidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS) fue controvertida. Se apostó por la diálisis peritoneal (DP) por preferencia de la paciente y preservación del territorio vascular, a pesar de sus antecedentes psiquiátricos y la enfermedad de Crohn, ambas contraindicaciones relativas para esta técnica. Ante su negativa inicial para la opción de trasplante renal (TR), inicia programa de DP automatizada en Enero de 2013 con una pauta de 8 horas con 5 ciclos de 2300 cc de Physioneal® 40 (Glu 2.27%) y

día húmedo de 2000cc de Extraneal® con una adecuada adaptación a la técnica y manejo volumétrico.

El interés del caso viene dado por la progresiva mejoría de parámetros de función renal, sin datos de actividad de la enfermedad, a largo del seguimiento en DP, que progresivamente permitieron reducir la dosis de diálisis hasta una terapia de 5 horas/día únicamente con dos conexiones semanales.

En 2015 consulta por gestación de 6 semanas, con datos analíticos de hemólisis, que cesan al iniciar nuevamente tratamiento con eculizumab en la dosis previa de inducción (4 dosis de 900 mg/semanal el primer mes) y mantenimiento (1200 mg cada 14±2 días). Por el alto riesgo gestacional se interrumpe voluntariamente el embarazo (tabla 2). La paciente continuó clínicamente estable (tabla 3), consiguiendo quedar libre de diálisis un periodo de 10 meses. Se retomó el estudio de TR a la espera de finalizar la evaluación de la función renal. Lamentablemente perdimos el seguimiento posterior por traslado a otra área sanitaria.

	05/06/2015	25/06/2015	29/06/2015	30/06/2015	02/07/2015	04/07/2015	07/07/2015	10/07/2015
Hb ¹ (g/dL) / Hto ² (%)	12.2 / 36	10.6 / 29.4	9.4 / 26.2	8 / 21.8	9.1 / 25.4	10.4 / 29.5	10.4 / 29.6	10.7 / 30.2
Plaquetas / mm ³	203 000	152 000	130 000	109 000	141 000	193 000	216 000	269 000
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.34	0.61	0.29		0.41		0.32	
LDH ³ (UI/L)	227	593	578	447	447	503	936	528
C3 / C4 ⁴ (mg/dL)	128 / 52							
Creatinina (mg/dL) / Urea (mg/dL)	3.33 / 79	2.93 / 61	3.18 / 72	3.21 / 68	2.8 / 68	2.62 / 66	2.59 / 63	2.6 / 86

Eculizumab

IVE⁶

Tabla 2.- Evolución analítica desde la instauración de eculizumab en el brote de SHUa⁵

¹ Hb, Hemoglobina, ² Hto, Hematocrito, ³ LDH Lactato Deshidrogenasa, ⁴ C, Complemento, ⁵ SHUa, Síndrome Hemolítico Urémico atípico, ⁶IVE, Interrupción Voluntaria del Embarazo

	Enero 2013	Enero 2014	Enero 2015	Mayo 2015	Octubre 2015
Tensión arterial (mmHg)	140 / 70	130 / 90	125 / 90	125 / 75	144 / 97
Peso (Kg)	88	77	70	71	74.3
Kt/v ¹	1.66	2.65	4.28	4.50	4.50
nPCR ² (g/Kg/día)	0.53	0.70	0.67	1.09	1.14
CCr ³ semanal (mL/min)	64	147	191	224	219
Diuresis residual (cc)	300	600	1 200	1 300	1600
Plaquetas / mm ³	206 000	268 000	201 000	184 000	226 000
Hb ⁴ (g/dL) / Hto ⁵ (%)	9.8 / 30	12.6 / 34.9	11.8 / 32.7	12.9 / 38	12.4 / 36.9
Fe ⁶ (ug/dL) / Transferrina (mg/dL)	70 / 181	75 / 235	53 / 263	57 / 225	63 / 199
Ferritina (ng/mL) / IST ⁷ (%)	1 000 / 30.9	247 / 25.5	200 / 16	118 / 25	83.67 / 25.3
IRE ⁸	11.6	3.6	2.4	0.6	1.5
Urea (mg/dL) / Creatinina (mg/dL)	88 / 6.6	80 / 3.6	77 / 3.2	59 / 3	86 / 2.67
FGe ⁹ (MDRD-4) (mL/min/1.73m ²)	8	17	19	21	21.3
Proteínas Totales (g/dL) / Albúmina (g/dL)	6.9 / 3.3	8.1 / 4.3	6.8 / 4.1	7 / 4.1	7.1 / 4.4

Tabla 3.- Evolución de parámetros clínicos y analíticos más relevantes a largo plazo durante el periodo en ¹⁰DP DE ¹¹SHUa.

¹ Kt/V Aclaramiento fraccional de urea; ² nPCR, Tasa normalizada de catabolismo proteico; ³ CCr sem, Aclaramiento de Creatinina semanal; ⁴ Hb, Hemoglobina; ⁵ Hto, Hematocrito; ⁶ Fe, Hierro; ⁷ IST, Índice de Saturación de la Transferrina; ⁸ IRE, Índice de Resistencia a la Eritropoyetina; ⁹ FGe, Filtrado Glomerular estimado; ¹⁰ DP, Diálisis Peritoneal; ¹¹ SHUa, Síndrome Hemolítico Urémico atípico

Discusión:

El SHUa es un subtipo de SHU en el que la microangiopatía trombótica ocurre como consecuencia de la pérdida de regulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares, de causa genética¹. Hasta 2012 eran pocos y aislados los casos recogidos en la literatura y desconocida su evolución a largo plazo con las nuevas terapias de anticuerpos monoclonales; contando recientemente con la experiencia de los primeros ensayos clínicos prospectivos con eculizumab^{2,3}.

En el caso que presentamos, el tratamiento con PF fue ineficaz, como se describe en mutaciones del FI⁴, al no irrumpir en la patogenia de la enfermedad⁵. En los últimos años se han producido importantes avances en el estudio de los mecanismos patogénicos del SHUa a través de la caracterización funcional de las variantes genéticas y de las proteínas del complemento asociadas a esta patología⁵.

Con eculizumab nosotros conseguimos una rápida normalización de los parámetros de hemólisis⁶, objetivando a largo plazo después de la discontinuación del tratamiento, una discreta pero progresiva mejoría de la función renal que invita a la reflexión sobre la complejidad de la patología, su manejo clínico, nuevas terapias en uso y pronóstico a largo plazo, así como la posible influencia de la elección de las terapias de TRS.

No hemos encontrado en la bibliografía revisada casos de enfermedad de Crohn y DP. Las contraindicaciones absolutas para la técnica son escasas y la individualización y adaptación de la técnica de TRS acorde a las características de cada paciente es fundamental para evitar complicaciones y salvaguardar la calidad de vida⁷. Las

mutaciones del FI se asocian con elevado riesgo de recurrencia o pérdida del injerto tras el TR (40-80%)⁸. En mujeres, el embarazo es un frecuente factor desencadenante de SHUa¹. El tratamiento durante la gestación con eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna no perjudica la función de complemento en el recién nacido, sin embargo, no hay experiencia en la literatura de tratamiento con eculizumab en embarazadas con SHUa⁹.

Antes de la existencia de eculizumab, no se podía recomendar la realización de un TR en pacientes con enfermedad renal crónica secundaria a SHUa. La publicación de algunas experiencias positivas sugieren que el TR asociado con el uso preventivo de eculizumab representa una buena opción terapéutica en estos pacientes¹⁰.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento Consenso. *Nefrología* 2013; 33: 27-45.
2. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 643-657.
3. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-2181.
4. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Cin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859.
5. Rodríguez de Córdoba S, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrología Sup Ext* 2011; 2:58-65.
6. Schmidtke J, Peine S, El-Housseini Y, Pascual M, Meier P. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: a focus on eculizumab. *Am J Kidney* 2013; 61: 289-299.
7. Montenegro J. Tratado de diálisis peritoneal. Barcelona, España, 2009; 5: 81-92, 33: 603-616.
8. Zurber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 23-35.
9. [Hallstensen RF](#), [Bergseth G](#), [Foss S](#), [Jæger S](#), [Gedde-Dahl T](#), [Holt J](#) et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunology* 2015; 220: 452-453.
10. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortins G, Mark W, Würzner R et al. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 1746-1748.