

Jornada "Síndrome Urémico Hemolítico"
en homenaje al Dr. Carlos. A. Gianantonio.

Mesa redonda:
El desafío diagnóstico del síndrome urémico
hemolítico atípico en Argentina.

Discusión de casos clínicos de
debut de Suh atípico.

Dra. Laura López

Servicio de Nefrología



Hospital de Pediatría
Garrahan

- **Paciente de 7 años de edad, oriunda de la provincia de Corrientes, previamente sana, eutrófica.**
- **Consulta en su lugar de origen, por aparición brusca de palidez cutánea y lesiones purpúricas.**
- **Antecedente: CVAS una semana previa.**

- Anemia (Hb 5.8 g/dl) Reticulocitos : 2,2%
- Frotis de sangre de periférica: esquistocitos
- Plaquetopenia (14000/mm³)
- Fallo renal: creat 0,9mg/dl; urea 110 mg/dl.
- Cl creatinina 52 ml/min/1.73m²
- LDH: 2194 UI/L
- Orina completa: hematuria macroscópica, abundantes leucocitos.

- Ecografía renal: ambos riñones con aumento de la ecogenicidad parenquimatosa, sin dilatación del sistema excretor. RD diam long 8.4 cm RI diam long 8.7 cm . Vejiga de características normales.
- PAMO: normal, no se observan formas inmaduras.
- C3: 48 mg/dl (VN: 90-120 mg/dl)
- C4: 28 mg/dl(18-30 mg/dl)

- Evoluciona con deterioro progresivo de la función renal : (creat pl 3.5 mg/dl; CI creatinina 14.8 ml/min/1.73m²) y oligoanuria.
- Inicia hemodiálisis por catéter yugular interno derecho.

- Ante la sospecha de LES, recibe pulso de ciclofosfamida(500 mg/m²), y metilprednisolona 500 mg EV durante 3 días.
- Evoluciona sin mejoría clínica requiriendo múltiples transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas.
- Posteriormente con FAN, AntiDNA, FR, ASTO negativos y solicitan la derivación a nuestro hospital.



Al ingreso se encuentra en regular estado general, con buena suficiencia cardiorrespiratoria, normotensa, petequias generalizadas, hematomas en MMII.
Diuresis 1.2 ml/k/hora.

Laboratorio al ingreso

- GB: 740 (N 63%; L 23%) Plaquetas.: 12.000/mm³
- Esquistocitos +++ Reticulocitos 6%
- LDH: 3114 UI/L (VN < 480 UI/L)
- Haptoglobina : < 5,8 mg/dl (VN 70-372 mg/dl)
- Creat: 2,33mg/dl; Urea: 193m
- Cl creatinina 22.3 ml/min/1.73m²
- Sed. Urinario hematuria y proteinuria.
- Hepatograma y coagulograma: normal
- C3: 43 mg/dl C4: 18 mg/dl
- Estudio inmunohematológico: normal



- Coprocultivo STEC negativo.
- PCR para verotoxina en materia fecal negativa.
- Ac anti lipopolisacaridos STEC negativos
- Hipocomplementemia persistente.

Con la sospecha diagnóstica de SUH atípico, se inicia infusión de plasma fresco congelado 10ml/kg cada 12hs como tratamiento.

Luego de 3 semanas por presentar mejoría hematológica, se decide administrar plasma fresco congelado cada 24hs.

A las 72 hs se evidencia nuevamente plaquetopenia y descenso de Hb, por lo que se retorna al esquema de infusión de plasma cada 12 hs.

- **SECTOR GLOMERULAR:** Se observa aproximadamente hasta 82 glomérulos por corte con incremento de matriz y células mesangiales. Se reconocen imágenes de despegamiento endotelial y algunos dobles contornos en las membranas basales capilares. Aproximadamente 12 glomérulos muestran esclerosis segmentaria y 3 esclerosis global (obleas). No se constatan trombos.
- **SECTOR TUBULAR:** Atrofia leve. Necrosis de células epiteliales de grado leve, calcificación aislada y aislados cilindros y leucocitos polimorfonucleares en las luces tubulares.
- **SECTOR INTERSTICIAL:** Fibrosis leve y leve infiltrado inflamatorio mixto.
- **SECTOR VASCULAR:** Arteriolas con engrosamiento de la pared y despegamiento endotelial en arteriolas y arterias. No se reconocen trombos.
- **Inmunfluorescencia:**
- **IgM:** depósitos mesangiales, intensidad +-++/++++
- **C3:** depósitos mesangiales +/++++ y en pared de arterias.
- **Fibrinógeno:** negativo en 12 glomérulos.
- **DIAGNOSTICO: RIÑÓN. BIOPSIA POR PUNCION: ALGUNOS HALLAZGOS HISTOLOGICOS, SUMADOS A LOS DATOS CLINICOS APORTADOS SON COMPATIBLES CON MICROANGIOPATIA TROMBOTICA EN ETAPA SUBAGUDA.**



Evolucionada con hipertensión arterial grave, requiriendo dosis crecientes de enalapril, losartán y amlodipina, con lo que mantiene TA en P95 con mejoría parcial de función renal (Cl de creatinina 46 ml/min/1.73m²) y proteinuria masiva. Persiste con valores bajos haptoglobina y esquistocitos +.

Considerando respuesta parcial al tratamiento con plasma, se decide iniciar eculizumab. (previa vacunación anti meningococo)

No se pudo realizar determinación de ADAMTS 13 puesto que no disponimos de muestra previa a la infusión de plasma.

□ **Cuantificación de factor H**

Resultado: 245 mg/l Método: Inmunodifusión radial
Valor de Referencia: 329-560 mg/l

□ **Cuantificación de factor I**

Resultado: 65 mg/l Método: Inmunodifusión radial
Valor de Referencia: 34-70 mg/l

Régimen recomendado de eculizumab en pacientes con SUHa.

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Informe de análisis genético molecular para los genes CFH, CFI y MCP.

- No se detectaron mutaciones.
- Polimorfismos:
- Gen CFH: haplotipo de riesgo de heterocigosis
- Gen MCP: haplotipo de riesgo de heterocigosis.

Evolución con el tratamiento con eculizumab

	Pre eculizumab	Durante eculizumab
Plaquetas	Normales	Normales
Esquistocitos	No	No
Haptoglobina	Ligeramente disminuida	Normal
Creatinina	0.9 mg/dl	0.6 mg/dl
Proteinuria	12 mg/k/dia	Negativa
FGe	62 ml/min/1.73m ²	96 ml/min/1.73m ²
Hemoglobina	11 g/l (con EPO)	12 g/l (sin EPO)
Tensión arterial	110/80-110/76 (P90-95)	100/60 (P 50)
Nº de drogas antihipertensivas	3	1
Diálisis	NO	NO
Frecuencia de PF o IP	15 ml/k cada 48 hs	NO

- Niño de 4 meses de edad, hospitalizado por presentar oliguria y palidez de 24 horas de evolución. Eutrófico.
- Sin antecedentes patológicos personales ni familiares. Adecuado desarrollo y maduración.
- A su hospitalización presentaba palidez cutáneo-mucosa, hipertensión arterial, edemas en miembros inferiores.
- Sin antecedente de diarrea. Alimentación con pecho materno exclusivo.

- Creat pl 1 mg/dl. FGe 26 ml/min/1.73m²
- Hto 18% Hemoglobina 5.6 g/l Plaquetas 75000/mm³
- LDH 2074 UI/L (VN < 480 UI/L)
- Haptoglobina <5.8 mg/dl (VN 70-372 mg/dl)
- Esquistocitos: +++
- Orina completa Hb++ Prot ++

- Coprocultivo para STEC – negativo
- PCR para verotoxina en materia fecal – negativo
- Ac anti lipopolisacaridos STEC negativos
- Actividad ADAMTS13 desconocida debido a una toma de muestra deficiente
- **Cuantificación factor H - Resultados: 211 mg/l Valor de referencia: 329-560 mg/l**
- Cuantificación Factor I- Resultados: 69 mg/l Valor de referencia: 34-70 mg/l.
- Hipocomplementemia persistente.

Tratamiento Inicial

- El paciente comienza infusiones diarias de plasma 10 ml/kg/cada 12 hs.
- Para controlar su hipertensión requirió propanolol, enalapril, furosemida y minoxidil.
- El paciente mantiene función renal estable con Creat. Pl. 0.7 -1.2 mg/dl (CL. Creatinina 37-42ml/min/1.73m²), con proteinuria masiva. Permanece con bajos valores de haptoglobina.
- Complicaciones: hipervolemia, hiperkalemia e hiperalbuminemia.

Evolución

- Requirió 3 catéteres venosos centrales para la infusión de plasma.
- Edema agudo de pulmón secundario a hipervolemia (posterior a la infusión de plasma).Requirió ARM.
- Al 2do mes presentó recurrencia de SHUa por sepsis asociada a catéter por *Staphilococcus aureus* sensible a la meticilina.
- Al 3er mes de evolución presentó recurrencia de SHUa asociada a infección por virus respiratorio sincicial.
- Considerando respuesta parcial al tratamiento con plasma, las múltiples complicaciones y la persistencia de recaídas, se decide iniciar eculizumab.(previa vacunación anti meningococo)



Régimen recomendado de eculizumab en pacientes con SUHa.

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3 ^a semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	600 mg la 3 ^a semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2 ^a semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2 ^a semana; después 300 mg cada 3 semanas



Tratamiento con Eculizumab

	Pre Eculizumab	Post Eculizumab
Plaquetas	Normal	Normal
Esquistocitos	No	No
LDH	505 UI/dl	346 UI/dl
Creatinina	0.77 mg/dl	0.35 mg/dl
Índice proteínuria/creatininuria	1.2	<0.2
FGe	34 ml/min/1.73m ²	105 ml/min/1.73m ²
Hemoglobina	10.5 g/dl (con EPO)	12.7 g/dl (sin EPO)
Tensión arterial	100/64	70/40
Nº de medicamentos antihipertensivos	4	1
Diálisis	NO	NO

An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children

Chantal Loirat • Fadi Fakhouri • Gema Ariceta • Nesrin Besbas • Martin Bitzan • Anna Bjerre • Rosanna Coppo • Francesco Emma • Sally Johnson • Diana Karpman • Daniel Landau • Craig B Langman • Anne-Laure Lapeyraque • Christoph Licht • Carla Nester • Carmine Pecoraro • Magdalena Riedl • Nicole C. A. J. van de Kar • Johan Van de Walle • Marina Vivarelli • Véronique Frémeaux-Bacchi • for HUS International

Pediatr Nephrol (2016) 31:15–39

