



Síndrome urémico hemolítico atípico

RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico es la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmunitaria (Coombs directo negativo), trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Las lesiones histológicas del síndrome urémico hemolítico se distinguen por microangiopatía trombótica (MAT) sistémica, que afecta preferentemente a los vasos renales, con engrosamiento de la pared, trombosis y obstrucción de la luz vascular. El síndrome urémico hemolítico atípico es un subtipo en el que los fenómenos de microangiopatía trombótica son consecuencia de la pérdida de regulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares de causa genética en la mayoría de los casos con un desencadenante de predominio infeccioso. Aproximadamente 10% de los casos de síndrome urémico hemolítico se clasifican como atípicos, mismos que tienen pronóstico adverso, con mortalidad de 25% y progresión a enfermedad renal terminal en 50%. Comunicamos el caso de una adolescente de 15 años de edad con anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.

Palabras clave: síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda.

Christian Buelna-Cano¹
Sergio Gálvez-Acosta²
Alberto Ornelas-Velázquez³

¹ Médico residente de segundo año de Medicina Interna.

² Hematólogo.

³ Médico Internista. Profesor adjunto al curso de especialización en Medicina Interna. Hospital General de Tijuana, ISESALUD.

Atypical hemolytic uremic syndrome

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome is a clinical entity defined by the triad of non-immune microangiopathic hemolytic anemia (negative direct Coombs), thrombocytopenia and acute renal failure. Histological lesions of hemolytic uremic syndrome are characterized by systemic thrombotic microangiopathy, affecting preferentially renal vessels, with wall thickening, thrombosis and vascular light obstruction. Atypical hemolytic uremic syndrome is a subtype in which phenomena of thrombotic microangiopathy are consequence of lost of regulation of alternative way of complement on cell surfaces of genetic cause in most cases with a predominantly infectious triggering. Near 10% of cases of hemolytic uremic syndrome are classified as atypical and have a poor prognosis, with mortality of 25% and progression to terminal renal failure in 50%. This paper reports the case of a 15-year-old female patient with non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure.

Key words: hemolytic uremic syndrome, non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute renal failure.

Recibido: 11 de febrero 2014

Aceptado: 20 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Christian Buelna Cano
Hospital General de Tijuana
Avenida Centenario 10851
CP 22320 Tijuana, Baja California, México
drbuelna@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Buelna-Cano C, Gálvez-Acosta S, Ornelas-Velázquez A. Síndrome urémico hemolítico atípico. Med Int Méx 2014;30:622-628.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 15 años de edad, con antecedente de un embarazo normo-evolutivo concluido por parto hacía cuatro meses sin antecedente de consumo de anticonceptivos. Acudió por un padecimiento de 21 días de evolución con dolor abdominal epigástrico con irradiación en hemicinturón derecho, ardoroso, de intensidad moderada, que disminuía con analgésicos. Tres días previos al ingreso incrementó el dolor, se agregó náusea y vómito en 10 ocasiones de contenido alimentario e ictericia. El día de su ingreso tuvo disnea de medianos esfuerzos, palpitations, dolor abdominal intenso, aumento de la ictericia, náusea y vómito. El examen físico arrojó los siguientes resultados: presión arterial 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca 140 lpm, frecuencia respiratoria 28 rpm, temperatura 36°C, ictericia, petequias en la cara anterior del tórax y el abdomen, mucosa oral deshidratada, dolor abdominal a la palpación superficial en el hipocondrio derecho con resistencia muscular. Leucocitos de 10,100 células/mm³, neutrófilos 7,500 células/mm³, hemoglobina 7.4 g/dL, trombocitopenia 43,000 plaquetas/mm³, tiempo de protrombina (TP) 11/11 segundos, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) 29/30 segundos, creatinina 1.7 mg/dL, BUN 61 mg/dL, ALT 121 U/L, AST 132 U/L, albúmina 2.9 g/dL, hiperbilirrubinemia de 9.3 mg/dL (directa de 4.7 mg/dL e indirecta de 4.6 mg/dL), fosfatasa alcalina 240 U/L, DHL 2,500 U/L, GGT 246 U/L. Progresó con disnea de pequeños esfuerzos y dependencia de oxígeno suplementario, anasarca, creatinina 1.0 mg/dL, BUN 67 mg/dL, incremento de bilirrubina total a 24.9 mg/dL (directa de 18.6 mg/dL e indirecta 6.3 mg/dL), fosfatasa alcalina 360 U/L, DHL 2,324 U/L, GGT 395 U/L. Coombs directo negativo y linfopenia 900 células/mm³. El examen general de orina mostró hemoglobi-nuria, bilirrubinuria, células endoteliales renales incontables, leucocitos 4-8 x campo, eritrocitos 0-2 x campo, bacterias escasas y relación proteína-creatinina en orina de 2.3. El ultrasonido

hepático con morfología normal sin dilatación de las vías biliares. El frotis de sangre periférica mostró esquistocitos hasta 12 por campo (Figura 1), el aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso, hipercelular, hiperplasia trilíneal, hasta 20 megacariocitos por campo, cambios reactivos y

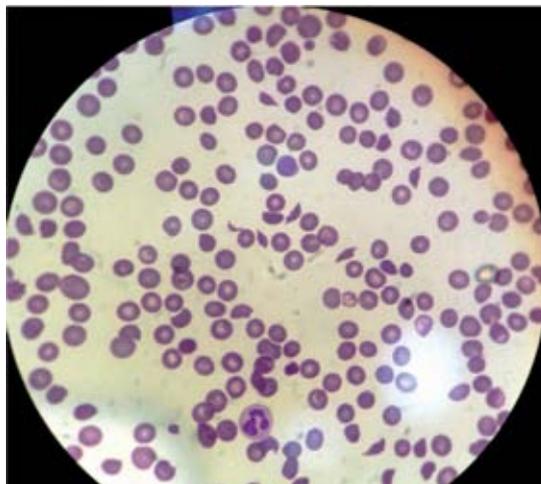


Figura 1. Frotis de sangre periférica con esquistocitos.

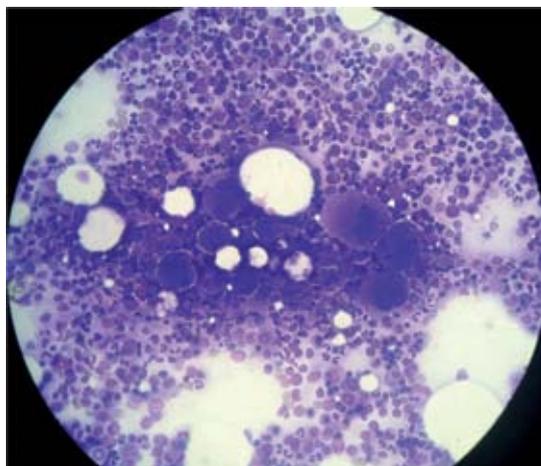


Figura 2. Biopsia de hueso, hipercelular, hiperplasia trilíneal, hasta 20 megacariocitos por campo, cambios reactivos y negativos a malignidad.

negativos a malignidad (Figura 2). Los anticuerpos IgM para hepatitis A fueron negativos, anticuerpos antinucleares negativos, ELISA para infección por virus de inmunodeficiencia humana negativo, anticuerpos anti-citoplasmáticos negativos. Se trató con medidas de sostén y transfusión de dos concentrados eritrocitarios. El día 8 de estancia intrahospitalaria la paciente estaba asintomática, con hemoglobina de 8.1 g/dL, creatinina 0.6 mg/dL, BUN 10 mg/dL, AST 50 U/L, bilirrubina total 2.2 mg/dL y DHL 702 U/L, por lo que se decidió su egreso hospitalario.

DISCUSIÓN

El síndrome urémico hemolítico es una entidad clínica que se define por la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmunitaria, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. El término microangiopatía trombótica define una lesión histológica de las arteriolas y los capilares que se distingue por engrosamiento e inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales, ensanchamiento subendotelial por acumulación de proteínas y material de lisis celular, y la existencia de trombos plaquetarios que ocluyen las luces vasculares.¹ Existen dos entidades clínicas principales que se distinguen por lesiones de microangiopatía trombótica de origen no inmunitario, de causa y base fisiopatológica diferente: la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico, aunque pueden causarlas otras entidades o situaciones, como la coagulación intravascular diseminada, el embarazo, el puerperio, la sepsis o el consumo de drogas.

El 90% de los casos de síndrome urémico hemolítico son causados por una infección entérica por *Escherichia coli* serotipo O157:H7 productora de una verotoxina (toxina Shiga) a partir de alimentos contaminados o infección por *Streptococcus pneumoniae*. La toxina Shiga ejerce un efecto lesivo directo en el endotelio

vascular desencadenando diversos eventos celulares y vasculares que conducen a la aparición de microangiopatía trombótica (Cuadro 1).²

Cuadro 1. Clasificación etiológica microangiopatía trombótica

| |
|--|
| Púrpura trombocitopénica trombótica |
| Síndrome urémico hemolítico típico |
| Síndrome urémico hemolítico atípico |
| Mutaciones en: gen del factor H, gen de la proteína cofactor de membrana, gen del factor I del complemento, gen de la trombomodulina y C3 o anticuerpos anti-gen del factor H. |
| Microangiopatía trombótica secundaria |
| Embarazo (síndrome HELLP, posparto) |
| Enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, infección por VIH, infección por virus de la influenza A H1N1) |
| Tratamiento (mitomicina C, cisplatino, inhibidores de tirocinasa cinasa, clopidogrel, anticonceptivos orales) |
| Trasplante de órgano sólido o médula ósea. |

Síndrome HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, cuenta plaquetaria baja.

El síndrome urémico hemolítico atípico es una enfermedad en la que los fenómenos de microangiopatía trombótica son consecuencia de la desregulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares. Esta alteración puede producirse por mutaciones o polimorfismos que disminuyan la actividad de proteínas reguladoras del complemento o que aumenten la función de proteínas activadoras.³ En una minoría puede producirse en ausencia de las mismas por un desencadenante ambiental, el más común es el infeccioso.³

En Estados Unidos se estima que el síndrome urémico hemolítico atípico tiene una incidencia anual de 1 a 2 casos por millón de habitantes. Afecta a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad. El inicio de la enfermedad es más frecuente antes de los 18 años (60 vs 40%), la distribución por sexos es similar.⁴

El sistema del complemento, formado por numerosas proteínas plasmáticas circulantes



y asociadas con membranas celulares, es fundamental en la defensa contra las infecciones, el procesamiento de complejos inmunitarios, la respuesta de anticuerpos y la eliminación de restos apoptóticos. Su activación por cualquiera de las vías existentes (clásica, de las lectinas y alternativa) conlleva la formación de complejos multiproteicos con actividad C3-convertasa que escinden la proteína C3, generando C3b. Esta molécula puede unirse covalentemente a las superficies responsables de la activación del complemento, facilita su fagocitosis por polimorfonucleares y macrófagos e inicia el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana que conduce a la lisis celular. Además, el C3b amplifica exponencialmente la activación del complemento promoviendo la formación de más C3-convertasas.⁵ Para evitar que la activación del complemento lo consuma totalmente e impedir dañar los tejidos propios, existen numerosas proteínas reguladoras del proceso, como el factor H (FH), la proteína cofactor de membrana (MCP) y el factor I del complemento (FI), que disocian las C3-convertasas e inducen la degradación de C3b. Estudios diversos han establecido que 40 a 60% de los pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico son portadores de mutaciones en genes del complemento (Cuadro 2).⁴

Cuadro 2. Factores de riesgo en el síndrome urémico hemolítico atípico

| |
|---|
| Mutaciones |
| Pérdida de la función |
| Gen del factor H (13%) |
| Gen de la proteína cofactor de membrana (11%) |
| Gen del factor I del complemento (10%) |
| Gen de la trombomodulina (4%) |
| Ganancia de la función |
| C3 (4%) |
| CFB (3%) |
| Autoanticuerpos |
| Anti-factor H (5%) |
| Factores ambientales |
| Infecciones |
| Fármacos inmunosupresores |
| Anticonceptivos orales |
| Fármacos anticancerosos |

La anemia de la microangiopatía trombótica se distingue por la existencia en la circulación de hematíes deformados y fragmentados (esquistocitos) con prueba Coombs negativa. Los hematíes se fragmentan y se destruyen mecánicamente al atravesar los pequeños vasos lesionados. La trombocitopenia es un hallazgo constante y puede ser grave, es consecuencia de su destrucción y consumo en los vasos lesionados. Además, existe elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina indirecta, disminución de las concentraciones séricas de haptoglobina y hemopexina y hemoglobinuria y hemosiderinuria, todos ellos marcadores de hemólisis intravascular.⁶

En condiciones normales la haptoglobina y hemopexina remueven la hemoglobina y el hemo libres. En condiciones de hemólisis intensa estos mecanismos son sobrepasados y la hemoglobina libre y el hemo se acumulan ejerciendo efectos tóxicos. El hemo promueve la activación de la vía alterna del complemento mediante la producción de una convertasa C3/C5 sobrereactiva, la fijación de C3a a la membrana celular, disminución del cofactor de proteína de membrana y del factor de acelerador del decaimiento y estimula la liberación de factor de von-Willebrand, lo que resulta en sobreactividad del complemento, mayor lisis celular, daño endotelial y trombosis.⁷

El aspecto macroscópico de los riñones varía en función de la intensidad y de la duración de la enfermedad. En la fase aguda, el riñón puede estar aumentado de tamaño, edematoso, congestivo, petequial y con pequeñas hemorragias corticales. Las lesiones histológicas renales pueden ser variables y afectar preferentemente a los glomerulos y pequeñas arterias o expresarse como una necrosis cortical.⁶

El inicio de los datos clínicos suele ser abrupto, aunque en 20% de los pacientes puede ser progresivo (semanas o meses).⁸ El cuadro se distingue por la tríada de anemia hemolítica

microangiopática no inmunitaria, trombocitopenia y alteración de la función renal. Se observa hematuria, proteinuria, insuficiencia renal aguda (o las tres) con o sin oliguria. La hipertensión arterial, por sobrecarga de volumen o por lesión vascular, es frecuente.¹ Las lesiones del síndrome urémico hemolítico atípico afectan predominantemente los vasos renales, los fenómenos de microangiopatía trombótica sistémica afectan la microvasculatura del cerebro, el corazón, el intestino, el páncreas y el pulmón. La microangiopatía trombótica de la vasculatura cerebral explica síntomas neurológicos en 48% de los pacientes.⁴ La pancreatitis o isquemia intestinal pueden manifestarse por microangiopatía trombótica sistémica con afección al páncreas o al intestino, respectivamente. El infarto de miocardio se ha descrito incluso en 3% de los pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico y puede relacionarse con muerte súbita. También se han descrito miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y vasculopatía isquémica periférica.⁴

El diagnóstico de la microangiopatía trombótica es clínico, pero pueden hacerse estudios complementarios. Las pruebas recomendadas para el diagnóstico diferencial de síndrome urémico hemolítico atípico son el cultivo MacConkey para *E. coli* 0157:H7, actividad plasmática de ADAMTS 13, cuantificación de C3, C4, FH, FI, anticuerpos anti-FH, expresión de la proteína cofactor de membrana superficial en leucocitos, serología y carga viral para infección por virus de inmunodeficiencia humana, prueba de embarazo, enzimas hepáticas, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípidicos.⁴

El tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico es con eculizumab, infusión de plasma, recambio plasmático, agentes inmunosupresores y trasplante renal. Se han publicado reportes anecdóticos con aspirina, dipiridamol, heparina, estreptocinasa y vitamina E con resultados no satisfactorios e inconsistentes.⁹ La infusión de

plasma fresco congelado se utiliza para administrar reguladores del complemento funcionales. En el recambio plasmático se reemplaza el plasma del paciente con síndrome urémico hemolítico atípico por plasma fresco congelado, con administración de reguladores del complemento funcional, eliminación de reguladores de complemento disfuncionales y sin sobrecarga hídrica. La tasa de recuperación completa hematológica y renal con terapia plasmática, en general, es inferior a 50%. En los pacientes con anticuerpos anti-FH, se ha observado que el tratamiento inmunosupresor concomitante a la terapia plasmática mejora los resultados.¹⁰

El eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado, es un inhibidor terminal del complemento con alta afinidad a C5 que bloquea la generación del complejo ataque-membrana encargado de la destrucción celular, trombosis, anafilaxia e inflamación.⁹⁻¹¹ El eculizumab está aprobado y se considera seguro y efectivo como tratamiento para reducir la hemólisis en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. Lejendre y su grupo condujeron dos estudios en 37 pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico en los que el objetivo primario era observar los cambios en el conteo plaquetario, evento libre de microangiopatía trombótica con la administración de eculizumab. Este fármaco se asoció con la inhibición significativa de microangiopatía trombótica, retiro de terapia plasmática y mejoría de la función renal.¹¹ La dosis recomendada es de 900 mg en infusión intravenosa semanalmente las primeras cuatro semanas, dosis de 1,200 mg la siguiente semana, seguida de dosis bimensuales de 1,200 mg. Los pacientes tratados con eculizumab tienen mayor riesgo de infecciones por *Neisseria meningitidis*, que es más frecuente en pacientes con deficiencia terminal del complemento. Todos los pacientes con tratamiento con eculizumab deben estar vacunados o recibir la vacuna meningocócica tetravalente 14 días antes del inicio del tratamiento.⁹



El pronóstico es malo en los pacientes con mutaciones en FH y C3 durante el evento de síndrome urémico hemolítico atípico, con tasa de mortalidad o insuficiencia renal de 50 a 70% y de recurrencia de 50%. De 0 a 6% de los pacientes con mutaciones en la proteína cofactor de membrana fallecen o progresan a insuficiencia renal crónica terminal, aunque el riesgo de recaída es mayor. A mediano plazo, tres de cada cuatro pacientes con mutaciones en FH, C3 o FB fallecen o progresan a insuficiencia renal crónica terminal (Cuadro 3).¹

Cuadro 3. Pronóstico según las alteraciones del complemento

| Gen | Mortalidad o insuficiencia renal crónica terminal al primer episodio | Riesgo de recaída |
|---|--|--|
| Gen del factor H | 50-70% | 50% |
| Gen del factor I del complemento | 50% | 10-30% |
| Gen de la proteína cofactor de membrana | 0-6% | 70-90% |
| C3 | 60% | 50% |
| CFB | 50% | 3/3 no en insuficiencia renal crónica terminal |
| Gen de la trombo-modulina | 50% | 30% |
| Anti-factor H | 30-40% | 40-60% |

CONCLUSIÓN

Se comunicó el caso de una paciente de 15 años de edad que tuvo un cuadro clínico de anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia severa e insuficiencia renal aguda. El cuadro clínico se consideró compatible con síndrome urémico hemolítico atípico por la falta de evidencia de infección gastrointestinal o de las vías respiratorias bajas, sin manifestaciones neurológicas. No se identificó un factor

desencadenante de la enfermedad y sólo tenía el antecedente de parto cuatro meses antes del inicio de los síntomas que pudo desencadenar la pérdida de la función de los factores de complemento o síntesis de anticuerpos contra esos factores con desregulación de la vía alternativa del complemento. Hogewing y su grupo concluyen que el síndrome urémico hemolítico atípico posparto se manifiesta en los tres meses posteriores al parto en la mayoría de los casos.¹² Se dio tratamiento de mantenimiento con transfusión de concentrados eritrocitarios, soporte hídrico, oxígeno suplementario y vigilancia hemodinámica porque no hubo criterios para considerar tratamiento sustitutivo renal o terapia con recambio plasmático. La paciente evolucionó con mejoría clínica, bioquímica y sin evidencia de hemólisis. El caso clínico sugiere que algunos pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico pueden beneficiarse con tratamiento de soporte sin necesidad de eculizumab, recambio plasmático o terapia sustitutiva renal, aunque en los casos graves se consideran el tratamiento de elección.

REFERENCIAS

- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
- Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012;41:115-135.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267-1279.
- Campistol J, Arias M, Ariceta G. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. *Nefrología* 2013;33:27-45.
- Law SKA, Reid KBM. *Complement*. 2nd ed. Oxford: IRL Press, 1995.
- Picazo M, Pérez B, Rodríguez I, et al. Riñón como órgano diana en la microangiopatía trombótica. *Rev Esp Patol* 2002;35:259-268.
- Frimat M, Tabarin F, Dimitrov J, et al. Complement activation by heme as a secondary hit for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2013;122:282-292.
- Licht C, Muus P, Legendre C, Douglas KW, et al. Eculizumab is an effective long-term treatment in patients with atypical

- hemolytic uremic syndrome (aHUS) previously receiving chronic plasma exchange/infusion (PE/PI): Extension study results. *Blood* 2013;122:282-292.
9. Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, et al. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies. *Am J Kidney Dis* 2013;61:289-299.
 10. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673-681.
 11. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-2181.
 12. Hogewind BL, De la Riviere G. Familial occurrence of the haemolytic uraemic syndrome. *Acta Med Scand* 1980;207:73-77.