

Síndrome hemolítico-urêmica causada por *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga em um relato de caso de receptor de transplante renal

Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in a renal transplant recipient case report

Autores

John Fredy Nieto-Rios^{1,2}
 Monica Zuluaga-Quintero³
 Julio Cesar Valencia-Maturana²
 Diana Carolina Bello-Marquez²
 Arbey Aristizabal-Alzate¹
 Gustavo Adolfo Zuluaga-Valencia¹
 Lina Maria Serna-Higuaita⁴
 Luis Fernando Arias⁵

¹Hospital Pablo Tobón Uribe, Department of Nephrology and Kidney Transplant, Medellín, Colombia.

²University of Antioquia, Department of Internal Medicine and Pediatrics, Medellín Colombia.

³Hospital Pablo Tobón Uribe, Department of Internal Medicine, Medellín, Colombia.

⁴Eberhard Karls University, Institute of Clinical Epidemiology and Biometrics, Tuebingen, Germany.

⁵University of Antioquia, Department of Pathology, Medellín, Colombia.

RESUMO

Microangiopatias trombóticas são distúrbios caracterizados por anemia hemolítica microangiopática não imune, trombocitopenia e insuficiência multissistêmica. Elas são classificadas como púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica atípica e síndrome urêmica hemolítica típica. Essa última está associada a infecções intestinais por bactérias produtoras da toxina Shiga. A síndrome hemolítica urêmica típica em adultos é uma condição extremamente rara, caracterizada por alta morbimortalidade. Esta é raramente descrita em receptores de transplantes de órgãos sólidos. Apresentamos aqui o caso de um receptor de transplante renal que apresentava síndrome hemolítico-urêmica típica com comprometimento multissistêmico, refratário ao tratamento, e com desfecho fatal.

Palavras-chave: Microangiopatias Trombóticas; Síndrome Hemolítico-Urêmica; Toxina Shiga; Transplante de Rim; Proteína ADAMTS13; Via Alternativa do Complemento.

ABSTRACT

Thrombotic microangiopathies are disorders characterized by nonimmune microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and multi-systemic failure. They are classified as thrombotic thrombocytopenic purpura, atypical hemolytic-uremic syndrome, and typical hemolytic uremic syndrome. The latter is associated with intestinal infections by Shiga toxin-producing bacteria. Typical hemolytic uremic syndrome in adults is an extremely rare condition, characterized by high morbidity and mortality. It has been seldom described in solid organ transplant recipients. Here is presented the case of a kidney transplant recipient who had typical hemolytic uremic syndrome with multisystem commitment, refractory to management and with a fatal outcome.

Keywords: Thrombotic Microangiopathies; Hemolytic-Uremic Syndrome; Shiga Toxin; Kidney Transplantation; ADAMTS13 Protein; Complement Pathway, Alternative.

INTRODUÇÃO

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é uma doença rara, mas com alta morbimortalidade¹. É caracterizada pela apresentação de anemia hemolítica microangiopática não imune, trombocitopenia e insuficiência multissistêmica com envolvimento principalmente renal. Duas entidades clínicas são atualmente descritas: síndrome hemolítico-urêmica causada por *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (SHU-STEC), também conhecida como SHU típica, e SHU atípica (SHUa), que pode estar associada a doenças imunológicas, infecciosas, neoplásicas, tóxicas, causas hemodinâmicas, gestacionais, etc.

(SHUa secundária) ou por alteração na regulação da via alternativa do complemento (SHUa primária)^{2,3}.

Na SHU-STEC, a toxina Shiga causa dano endotelial direto, com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, aumentando o risco de trombose com danos a diversos órgãos, principalmente os rins. Além disso, essa toxina ativa a via alternativa do sistema complemento, amplificando a resposta inflamatória. A SHU-STEC é inicialmente manifestada por dor abdominal, vômitos e diarreia e, em um período de 5 a 10 dias após o início dos sintomas, distúrbio da função renal, anemia hemolítica não imune e trombocitopenia ocorrem.

Data de submissão: 05/03/2020.

Data de aprovação: 14/09/2020.

Correspondência para:

Serna-Higuaita Lina Maria.
 E-mail: linasernahiguaita@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0048>



O grau de envolvimento renal varia desde a presença de hematúria e proteinúria até o desenvolvimento de lesão renal aguda grave, que requer terapia de substituição renal em até 50% dos pacientes; o comprometimento neurológico também pode estar presente em cerca de 25% dos casos, o que está associado a alta mortalidade¹.

STEC-HUS foi descrito em 6 a 9% dos casos de infecção gastrointestinal por certas cepas entero-invasivas de *E. coli*³, representando uma importante causa de lesão renal aguda em crianças, com uma incidência de 6 casos por 100.000. No entanto, existem poucos relatos em adultos, com uma incidência relatada de 2 casos por 100.000, sendo ainda mais raro em pacientes com transplante de órgão sólido e medula óssea. Por esse motivo, essa doença é pouco suspeitada em transplantados, o que leva a um diagnóstico tardio, início de tratamento em estágios avançados e pior prognóstico⁴. Aqui é apresentado o caso de um receptor de transplante renal que desenvolveu SHU-STEC com falha multissistêmica, sem resposta ao tratamento prescrito e com desfecho fatal.

DESCRIÇÃO DE CASO CLÍNICO

Um homem caucasiano de 63 anos com doença renal em estágio terminal secundária a nefropatia diabética, estava em hemodiálise de manutenção. Suas comorbidades incluíam diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão desde 2005. Cinco meses após o início da diálise, o paciente foi submetido a um transplante de rim de um doador falecido padrão, com idade de 57 anos ao falecer, compatibilidade 1 DR-1A, tempo de isquemia fria de 19 horas, função imediata do enxerto (12 de novembro de 2017). Recebeu indução com dose única de 100 mg de timoglobulina e pulsos de 500 mg/dia de metilprednisolona por 3 dias. Ele foi mantido com 3 mg-dia de tacrolimus XL, para níveis de 5 a 10 ng/mL, 1440 mg-dia de micofenolato de sódio e 10 mg/dia de prednisona. O paciente atingiu creatinina basal de 2,36 mg/dL em uma semana depois, 1,4 mg/dL em um mês, depois 1,2 mg/dL em três meses. Recebeu profilaxia com sulfametoxazol trimetoprim, 960 mg três vezes por semana e valganciclovir ajustado à função renal por 100 dias. Em 25 de março de 2018, ele foi examinado por causa de 3 dias de evolução de astenia, adinamia, hiporexia, distúrbio sensorial, oligúria e edema. Ele relatou diarreia com líquido escasso, sem sangramento, e dor abdominal que começaram uma semana antes.

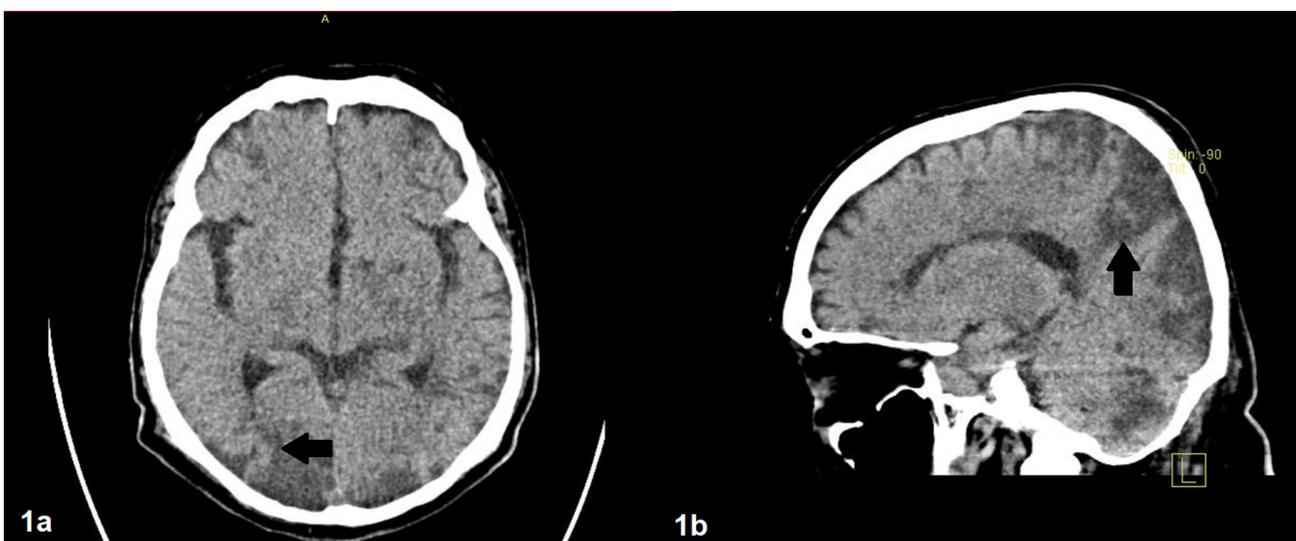
Ao exame físico, ele encontrava-se desidratado, com taquicardia (frequência cardíaca de 98 por minuto), valores normais de pressão arterial (127/80 mmHg), frequência respiratória de 15 por minuto, temperatura normal e abdome mole, indolor, sem irritação, com aumento do peristaltismo. No exame neurológico, apresentava sonolência, desorientação com o tempo, sem sinais meníngeos. Nos testes iniciais, foram detectados leucocitose documentada com neutrofilia, anemia, trombocitopenia, valores elevados de proteína C reativa e azotemia (ver Tabela 1). A TC inicial do crânio estava normal. Foi realizada punção lombar e a contagem de células do líquido cefalorraquidiano (LCR), de 0 por mm². Os níveis de proteína e glicose no LCR estavam normais (glicose 92 mg/dL com açúcar no sangue de 110 mg/dL). LCR com Gram, bacilos álcool-ácido resistentes, esfregaços e culturas de fungos estavam todos negativos. As reações em cadeia da polimerase (PCR) para patógenos do sistema nervoso central também estavam negativas (ver Tabela 1). Devido ao envolvimento neurológico, renal e hematológico, foi feito um diagnóstico inicial de sepse gastrointestinal. O tratamento antibiótico com piperacilina-tazobactam foi iniciado, antes da realização das culturas microbianas. Um dia após a internação, apresentou maior deterioração neurológica, evoluindo para coma, com necessidade de intubação orotraqueal; ele também desenvolveu oligúria. Uma avaliação foi realizada para descartar outras doenças; os valores dos estudos de coagulação e fibrinogênio estavam dentro dos limites da normalidade e o escore de coagulação intravascular disseminada (CID) foi negativo, o que excluiu o diagnóstico de CID. A atividade da ADAMTS13 foi medida três dias após a internação, a qual estava normal (82,8%).

Os exames laboratoriais mostraram aumento da desidrogenase láctica, consumo de haptoglobina, aumento da trombocitopenia e anemia, esquistocitose e aumento da creatinina sérica (Tabela 1). Foi realizada nova tomografia de crânio, que revelou múltiplos infartos cerebrais (Figura 1). Foi feito o diagnóstico clínico de microangiopatia trombótica (MAT) com comprometimento multissistêmico, motivo pelo qual o tacrolimus foi retirado, as alterações plasmáticas foram indicadas, bem como o suporte transfusional e a hemodiálise foi iniciada. Além disso, foi realizada biópsia renal, que evidenciou espessamento das paredes dos capilares glomerulares, edema endotelial e presença de alguns microtrombos ocluindo a luz capilar, além de fragmentação de eritrócitos.

TABELA 1 RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS

Perfil hematológico		Exames microbiológicos		Exames da química do sangue	
Hemoglobina g/dL	9,1	EHEC toxina Shiga nas fezes. Detector de DNA (PCR)	Positivo	Sódio (mEq/L)	142
Hematócrito(%)	26,8	Cultura das fezes	Negativo	Cloro (mEq/L)	118
Leucócitos (mm ³)	12100	Cultura da urina	Negativo	Potássio (mEq/L)	4,76
Plaquetas (mm ³)	18000	Cultura do sangue	Negativo	Cálcio (mg/dL)	8,2
Neutrófilos (%)	96	Cultura do LCR	Negativo	HCO ₃ (mmol/L)	18
Reticulócitos (%)	3	Sorologia para dengue	Negativo	Lactato (mmol/L)	0,7
VHS (mm/hora)	21	Coccidia nas fezes	Negativo	Cai (mmol/L)	1,25
PCR (mg/dL)	4,53	Exame de carga viral para CMV, plasma	Negativo	FA (U/L)	66
TP (seg)	11,7	Teste de carga viral para E. Barr, soro	Negativo	AU (mg/dL)	6,0
TPT (seg)	26,4	Exame da carga viral para o vírus BK, soro	Negativo	CK (U/L)	111
Esquisócitos	++	Exame da aglutinação do látex para o antígeno <i>Cryptococcus</i> , soro	Negativo	Albumina(g/dL)	3,2
Teste de coombs direto	Negativo	Sorologia para micoplasma	Negativo	Creatinina (mg/dL)	3,04
LDH (U/L)	2674	Painel PCR para patógenos do SNC		BUN (mg/dL)	103
Haptoglobina (mg/dL)	< 8	<i>Escherichia coli</i> K1	Negativo	AST (U/L)	115
D-Dímero (ng/mL)	9472	<i>Haemophilus influenzae</i>	Negativo	ALT (U/L)	31
Fibrinogênio (mg/dL)	436	<i>Listeria monocytogenes</i>	Negativo	BD (mg/dL)	0,96
ADAMTS-13 (%)	82,8	<i>Neisseria meningitidis</i>	Negativo	GGT (U/L)	25 U/L
Ferritina (ng/mL)	893	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Negativo	C3 (mg/dL)	120
Exame de urina		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Negative	C4 (mg/dL)	18
Proteinúria (mg/dL)	500	Citomegalovírus (CMV)	Negativo		
Glicosúria (mg/dL)	50	<i>Herpes simplex vírus</i> 1 e 2	Negativo		
Leucócitos (CAP)	6-10	<i>Human herpesvirus</i> 6	Negativo		
Eritrócitos (CAP)	6-10	<i>Varicella zoster virus</i>	Negativo		
Proteinúria de 24h (gr/dia)	6,1	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Negativo		

PBS: esfregaço o sangue periférico; sec: segundos; TFGe: taxa estimada de filtração glomerular; VHS: velocidade de hemossedimentação, PCR: Proteína C-reativa; PT: tempo de protrombina; TPT: tempo de tromboplastina; EHEC: *Escherichia coli* enterohemorrágica; CMV: citomegalovírus; Cai: cálcio ionizado AST: transaminase aspartato; ALT: transaminase alanina. BD: teste direto de bilirrubina; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamil transpeptidase; AU: ácido úrico; HPF: campo de alta potência; LDH: lactato desidrogenase; CK: creatina fosfocinase; C3 e C4: complemento de soro C3 e C4.

**Figura 1.** TC cerebral mostrando infartos cerebrais extensos.

As hipodensidades da substância branca e cinzenta em ambos os hemisférios cerebrais são observadas nos territórios limitrofes, com hipodensidades na fossa posterior e no tronco encefálico (setas). Não há hematoma subdural ou epidural, nem hemorragia subaracnóide. O tamanho e a morfologia do sistema ventricular estão normais.

Em algumas artérias e arteríolas de pequeno porte, foram observados trombos recentes, com necrose de parede e extravasamento de eritrócitos, focos de hemorragia intersticial e lesão tubular aguda. Não foram encontrados achados histológicos compatíveis com rejeição, a imunomarcagem para C4d estava negativa (Figura 2) e os anticorpos específicos do doador foram negativos, portanto rejeição do enxerto celular e/ou humoral foi descartada. Os testes para infecções virais foram negativos. Sete dias após a internação, o teste de toxina Shiga nas fezes, realizado

três dias após a internação, resultou positivo e, a seguir, a SHU-STEC foi finalmente diagnosticada. Foi decidido continuar sem tacrolimus. A terapia com micofenolato também foi suspensa, deixando apenas prednisolona 15 mg/dia. O paciente não respondeu ao tratamento de suporte e apresentou deterioração e progressão para insuficiência multissistêmica com envolvimento pulmonar, renal e cardíaco (infarto agudo do miocárdio) e extensão grave de infartos neurológicos com coma profundo irreversível. O paciente morreu 15 dias após a admissão.

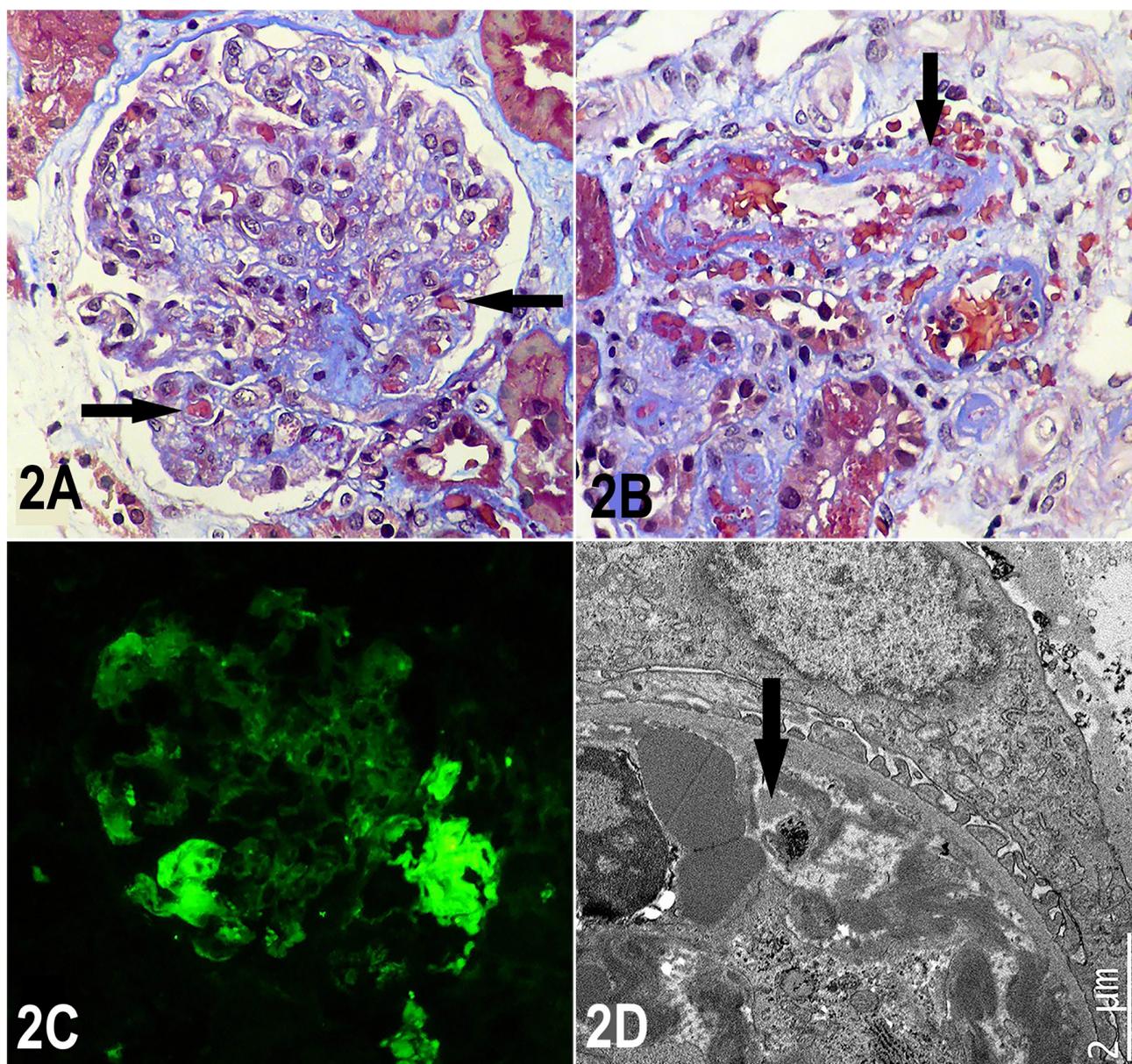


Figura 2. Achados histológicos em biópsia renal.

Figura 2A: Glomérulo com aspecto solidificado, com diminuição acentuada dos diâmetros capilares devido ao edema endotelial e alguns trombos intracapilares (setas). Tricrômio de Masson, X400. 2B: Artéria de pequeno diâmetro com trombo não oclusivo, extravasamento de eritrócitos e necrose de parede (seta). Tricrômio de Masson, X400. 2C: Imunofluorescência direta para fibrinogênio demonstrando positividade em alguns capilares glomerulares (trombos), X400. 2D: Na microscopia eletrônica pode-se observar como o diâmetro de um vaso sanguíneo capilar é bloqueado/estreitado por trombos, com fibrina e fragmentação de eritrócitos e plaquetas (seta); podócitos e membranas basais apresentam aparência normal.

DISCUSSÃO

Este relato de caso descreve um receptor de transplante renal que apresentou SHU-STEC com envolvimento neurológico que se revelou fatal. Pelo que sabemos, este é o terceiro caso relatado na literatura.

SHU é uma complicação séria que pode ocorrer após o transplante renal. Estudos epidemiológicos relatam incidência de 5,6 episódios por 1000 pessoas/ano e mortalidade de 50% três anos após o diagnóstico⁵. O principal diagnóstico diferencial da SHU é a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) associada à diminuição (abaixo de 10%) da atividade da enzima ADAMTS13, que está relacionada à autoimunidade (anticorpos contra ADAMTS13) ou raramente a mutações dessa enzima^{2,6}.

A SHU pós-transplante é classificada em duas categorias: SHU recorrente, em que o mesmo processo de doença que se manifestou como MAT no rim nativo se desenvolve novamente no aloenxerto, e cujo exemplo primário é a SHU primário, e SHU de novo após o transplante, que se desenvolve pela primeira vez em um paciente que nunca teve evidência de MAT antes do transplante, sendo mais frequentemente associada a causas secundárias (SHU secundária)⁷, como toxicidade para calcineurina ou inibidores de mTOR, rejeição aguda mediada por anticorpos, infecções oportunistas (vírus, fungos, micobactérias), etc⁵. A SHU-STEC (associada à toxina Shiga) é uma complicação extremamente rara nesse grupo de pacientes⁶.

No caso relatado, o paciente apresentou MAT de novo associada a SHU-STEC, com comprometimento hematológico, neurológico, renal, pulmonar e cardiovascular, com evolução para óbito. Essas complicações foram menos relatadas em casos de SHU em populações não transplantadas^{2,3}; assim, consideramos que pode haver subnotificação, seja pela suspeita da entidade ou pela gravidade do curso clínico, seja feito um diagnóstico tardio. Portanto, propõe-se a hipótese de que a SHU típica (SHU-STEC) em receptores de transplante apresenta um comportamento mais agressivo, o que poderia ser explicado pela terapia imunossupressora recebida após o transplante.

O tratamento da SHU-STEC não está totalmente definido na literatura. Em crianças, baseia-se no manejo de suporte, com diálise, transfusões e anti-hipertensivos, e em adultos, além do exposto, alguns autores propõem a plasmaferese, outros, eculizumabe, sem evidências sólidas a favor de uma ou outra terapia⁷⁻¹⁰.

Em relação ao SHU-STEC pós-transplante, foi descrito um caso em um paciente com transplante de pulmão que apresentava grave comprometimento neurológico em resposta ao manejo com plasmaferese¹¹. Outro relato descreve um paciente submetido a transplante de medula óssea que apresentou sintomas neurológicos e deterioração da função renal, e que recebeu tratamento com eculizumabe com melhora dos sintomas neurológicos, bem como estabilização da função renal aos 7 meses de seguimento⁴. Ville et al. descreveram cinco pacientes com transplante de órgãos sólidos que apresentavam SHU-STEC, dos quais dois eram transplantes renais e nos quais foi usado eculizumabe, mas com resultados inconclusivos¹². No entanto, o eculizumabe não é atualmente recomendado para o tratamento de SHU-STEC em qualquer população, pois não há evidência de benefício.

Em conclusão, MAT é uma complicação rara, mas muito séria em receptores de transplante renal. Sugerimos que aqueles com sintomas gastrointestinais devem ser avaliados para SHU-STEC, realizando o teste de toxina Shiga nas fezes e/ou procurando por *E. coli* enteroinvasiva. Uma vez que o tratamento específico dessa entidade ainda não foi elucidado, o gerenciamento do suporte multidisciplinar precoce pode melhorar os resultados. O papel de terapias como o eculizumabe deve ser avaliado em longo prazo.

CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR

Declaramos que todos os autores contribuíram com o conteúdo intelectual deste manuscrito e com a análise dos dados, leram e aprovaram a versão final do artigo.

CONFLITO DE INTERESSES

John Fredy Nieto-Ríos e Diana Carolina Bello-Márquez deu palestras sobre microangiopatia trombótica patrocinadas pela Alexion-pharma. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERENCES

1. Derad I, Obermann B, Katalinic A, Eisemann N, Knobloch JKM, Sayk F, et al. Hypertension and mild chronic kidney disease persist following severe haemolytic uraemic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):95-103.
2. Keir LS, Langman CB. Complement and the kidney in the setting of Shiga-toxin hemolytic uremic syndrome, organ transplantation, and C3 glomerulonephritis. *Transfus Apher Sci*. 2016 Apr;54(2):203-11.

3. Gould LH, Demma L, Jones TF, Hurd S, Vugia DJ, Smith K, et al. Hemolytic uremic syndrome and death in persons with *Escherichia coli* O157:H7 infection, foodborne diseases active surveillance network sites, 2000-2006. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov;49(10):1480-5.
4. Vera-Aguilera J, Duma N, Gast K, Alkhateeb H, Tande A, Leung N, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with *Escherichia coli* O157 infection in an allogenic stem cell transplant recipient. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2018 Dec;2(4):387-91.
5. Garg N, Rennke HG, Pavlakis M, Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018 Jan;32(1):58-68.
6. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Jan;7(1):23-35.
7. Manani SM, Virzi GM, Giuliani A, Clementi A, Brocca A, Dissegna D, et al. Hemolytic uremic syndrome and kidney transplantation: a case series and review of the literature. *Nephron*. 2017;136(3):245-53.
8. Ko H, Maymani H, Rojas-Hernandez C. Hemolytic uremic syndrome associated with *Escherichia coli* O157:H7 infection in older adults: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2016 Jun;10:175.
9. Aldabe B, Delmas Y, Gault G, Vendrely B, Llanas B, Charron M, et al. Household transmission of hemolytic uremic syndrome associated with *Escherichia coli* O104:H4, southwestern France, June 2011. *Euro Surveill*. 2011;16(31):pii:19934.
10. King LA, Nogareda F, Weill FX, Mariani-Kurkdjian P, Loukiadis E, Gault G, et al. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 associated with organic fenugreek sprouts, France, June 2011. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11):1588-94.
11. Maniere L, Domenger C, Camara B, Giovannini D, Malvezzi P, Rostaing L. An atypical case of Shiga toxin producing-*Escherichia coli* hemolytic and uremic syndrome (STEC-HUS) in a lung transplant recipient. *Case Rep Transplant*. 2019;2019:9465040.
12. Ville S, Ydee A, Garandeau C, Canet E, Tissot A, Cantarovich D, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome in solid organ transplant recipients. *Kidney Int*. 2019 Dec;96(6):1423-4.