













# Síndrome hemolítica urêmica atípica genética em crianças: uma experiência de 20 anos a partir de um centro terciário

Genetic atypical hemolytic uremic syndrome in children: a 20-year experience from a tertiary center

## Autores

Cristiana Maximiano<sup>1</sup>   
 Andreia Silva<sup>2</sup>   
 Inês Duro<sup>3</sup>   
 Tiago Branco<sup>4</sup>   
 Liane Correia-Costa<sup>5,6,7</sup>   
 Ana Teixeira<sup>5</sup>   
 Liliana Rocha<sup>5</sup>   
 Teresa Costa<sup>5</sup>   
 Paula Matos<sup>5</sup>   
 Maria do Sameiro Faria<sup>5,8</sup>   
 Conceição Mota<sup>5</sup>   
 Alberto Caldas Afonso<sup>5,6,7</sup> 

<sup>1</sup>Hospital de Braga, Departamento de Pediatria, Braga, Portugal.

<sup>2</sup>Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Departamento de Nefrologia, Viseu, Portugal.

<sup>3</sup>Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte, Departamento de Pediatria, Porto, Portugal.

<sup>4</sup>Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Departamento de Pediatria, Penafiel, Portugal.

<sup>5</sup>Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Porto, Portugal.

<sup>6</sup>Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal.

<sup>7</sup>Universidade do Porto, Instituto de Saúde Pública, Porto, Portugal.

<sup>8</sup>Universidade Nova de Lisboa, REQUIMTE, Unidade de Investigação em Biociências Moleculares Aplicadas, Porto, Portugal.

Data de submissão: 14/09/2020.

Data de aprovação: 23/02/2021.

## Correspondência para:

Cristiana Maximiano.  
 E-mail: cristiana.maximiano@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0199>

## RESUMO

**Introdução:** A síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa) é um distúrbio raro caracterizado pela tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda, afetando principalmente crianças em idade pré-escolar. O objetivo deste estudo foi descrever perfil clínico, manejo e desfecho em longo prazo dos pacientes com SHUa genética admitidos em um centro terciário de nefrologia pediátrica durante 20 anos. **Métodos:** Realizamos análise retrospectiva dos registros clínicos de todos os pacientes com SHUa menores de 18 anos com mutações genéticas identificadas. Revisaram-se dados sobre características clínicas, estudo genético, intervenções terapêuticas e desfechos em longo prazo. **Resultados:** Incluíram-se cinco casos de SHUa com uma mutação genética identificada; sendo todos casos inaugurais, o mais jovem tendo 4 meses de idade. A mutação no gene do fator H do complemento foi identificada em quatro pacientes. Plasmáfereze terapêutica foi realizada para tratamento agudo em 4 pacientes, um dos quais também necessitou terapia renal substitutiva aguda (diálise peritoneal). Todos os pacientes tiveram remissão completa, 2 mais de uma recidiva, mas apenas 1 evoluiu para doença renal crônica durante acompanhamento (mediana (percentil 25°-75°), 136 (43,5-200,5) meses). **Conclusão:** Em crianças, o prognóstico da função renal parece ser fortemente dependente do histórico genético, sendo crucial realizar estudo genético em todos os casos de SHUa. Em nossa coorte, 2 pacientes apresentaram mutações genéticas não descritas anteriormente. Inovações recentes no campo genético que levaram à identificação de novas mutações conduziram a um melhor entendimento da patogênese SHUa, mas são necessários mais estudos, focando na correlação genótipo-fenótipo, com períodos de acompanhamento mais longos.

**Descritores:** Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica; Criança; Testes Genéticos; Microangiopatias Trombóticas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare disorder characterized by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury, which primarily affects preschool-aged children. This study's aim was to describe the clinical profile, management, and long-term outcome of the genetic aHUS patients admitted to a tertiary care pediatric nephrology center during 20 years. **Methods:** We performed a retrospective analysis of the clinical records of all aHUS patients younger than 18 years with identified genetic mutations. Data on clinical features, genetic study, therapeutic interventions, and long-term outcomes were reviewed. **Results:** Five cases of aHUS with an identified genetic mutation were included; all were inaugural cases with the youngest being 4 months old. Complement factor H gene mutation was identified in four patients. Therapeutic plasma exchange was performed for acute management in 4 patients, one of whom also needed acute renal replacement therapy (peritoneal dialysis). All patients went on complete remission, 2 had more than one relapse but only 1 of these progressed to chronic kidney disease during the follow-up period (median (25th-75th percentile), 136 (43.5-200.5) months). **Conclusion:** In children, the prognosis of renal function seems to be strongly dependent on the genetic background, thus being crucial to perform genetic study in all aHUS cases. In our cohort, 2 patients presented genetic mutations not previously described. Recent innovations on the genetic field leading to the identification of new mutations has led to a better understanding of aHUS pathogenesis, but further studies, focusing on the genotype-phenotype correlation, with longer follow-up periods, are needed.

**Keywords:** Atypical Hemolytic Uremic Syndrome; Child; Genetic Testing; Thrombotic Microangiopathies.

## INTRODUÇÃO

A síndrome hemolítica urêmica (SHU) é uma doença rara caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda (LRA) secundária à microangiopatia trombótica. A SHU atípica (SHUa) distingue-se da SHU típica ou por *Escherichia coli* O157:H7 (STEC) produtora de toxinas Shiga pela ausência de infecção por STEC. A SHUa pode ser distinguida da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) por um nível normal de atividade da ADAMTS13 (uma desintegrina e metaloproteínase com motivo de trombospondina tipo 1, membro13)<sup>1,2</sup>.

A SHUa é um distúrbio raro com uma incidência anual relatada de 0,5 caso por milhão<sup>3</sup>, que pode ser idiopática ou secundária a desencadeadores potenciais, tais como infecções do trato respiratório superior, febre, gravidez, drogas e doenças diarreicas não-STEC. Manifestações extra renais são relatadas como ocorrendo em cerca de 20% dos casos, mais comumente envolvendo o sistema nervoso central e apresentando-se como estado alterado de consciência, convulsões ou déficits neurológicos focais, e o trato gastrointestinal, principalmente se apresentando com diarreia prodrômica (em cerca de 30% dos pacientes). Achados inespecíficos, como hipertensão e mal-estar, também podem ocorrer, mas frequentemente estão relacionados ao envolvimento renal subjacente<sup>3,4</sup>. A SHUa está associada a um prognóstico sombrio, um curso de recidiva, alta mortalidade aguda e progressão frequente para doença renal em estágio terminal (DRET)<sup>5</sup>.

Nos últimos anos, descobriu-se que a SHUa está associada a anormalidades genéticas ou autoimunes que levam à desregulamentação da via alternativa do complemento na superfície do endotélio vascular<sup>1,3</sup>. Em quase 60% de pacientes com SHUa, são relatadas mutações em genes que codificam proteínas reguladoras do complemento, resultando em perda de função em um gene regulador do complemento ou em ganho de função em um gene efetor<sup>1,6</sup>. Mutações em 6 genes foram associadas ao aumento da suscetibilidade para SHUa - fator H do complemento (FHC), fator B do complemento, fator I do complemento, proteína cofator de membrana (PCM), C3, e trombospondulina. A triagem para mutação da diacilglicerol cinase  $\epsilon$  (DGK $\epsilon$ ) também deve ser realizada em crianças, especialmente naquelas com idade de início antes de 1-2 anos. De acordo com a abordagem de consenso

internacional de 2015, a triagem genética deve ser realizada em todos os casos de SHUa (primeiro episódio ou recidiva), em caso de histórico familiar de SHUa não sincrônica, SHUa de gravidez/pós-parto, ou em caso de SHUa *de novo* pós-transplante<sup>7</sup>.

A plasmaférese terapêutica (TPE, do inglês therapeutic plasma exchange) foi a base de tratamento para SHUa até 2014, quando novos dados revelaram uma morbidade considerável associada à terapia com plasma em crianças, juntamente com a aprovação do eculizumabe. Desde então, vários estudos demonstraram que um bloqueio terminal eficaz do complemento com eculizumabe pode salvar a função renal nativa e permitir um transplante renal bem-sucedido após a perda da função renal devido a SHUa<sup>6,7</sup>.

A SHUa surgiu ao longo dos últimos anos como um novo distúrbio e, então, alguns estudos surgiram ao longo do caminho. No presente estudo, objetivamos revisar todos os casos pediátricos de SHUa admitidos em nosso centro terciário de nefrologia pediátrica com identificação de mutação genética causal, nos últimos 20 anos, a fim de caracterizar seu perfil clínico, manejo, resultado em longo prazo, com foco especial nos episódios de recidiva e progressão para doença renal crônica (DRC).

## MÉTODOS

Realizamos uma análise retrospectiva de todos os pacientes pediátricos com SHUa, com uma mutação genética identificada, diagnosticada e tratada entre 1999 e 2020 na Unidade de Nefrologia Pediátrica no Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal.

O diagnóstico de SHUa requer a existência das seguintes características: i) anemia hemolítica microangiopática, caracterizada pela elevação do nível sérico de lactato desidrogenase, diminuição notável do nível sérico de haptoglobina e a presença de esquistócitos em um esfregaço de sangue periférico; ii) trombocitopenia, e iii) LRA<sup>1,2</sup>. Em pacientes pediátricos, a LRA é definida como um aumento nos níveis de creatinina sérica de pelo menos 1,5 vezes o limite superior da faixa de referência pediátrica específica por idade e sexo<sup>4</sup>.

Um painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS, do inglês Next-Generation Sequencing) de 11 genes para SHUa foi realizado em 4 casos e 1 caso (diagnosticado antes da implementação do NGS em nosso centro) foi analisado apenas para genes associados a PCM e FHC.

Dados sobre achados clínicos basais (presença de febre, oligo/anúria, sintomas gastrointestinais, infecções do trato respiratório superior e hipertensão), parâmetros bioquímicos (hemoglobina, plaquetas, lactato desidrogenase, ureia, creatinina, níveis séricos dos componentes C3 e C4 do complemento), teste de coombs direto, e manejo agudo realizado (terapia renal substitutiva (TRS), TPE e/ou tratamento com eculizumabe) foram coletados na admissão do paciente com o primeiro episódio de SHUa. Também foram coletados dados sobre acompanhamento, referentes ao desfecho em longo prazo, a saber, ocorrência de remissão completa, necessidade de TPE, recidivas, desenvolvimento de hipertensão, e evolução para DRC. A função renal foi estimada por meio do cálculo da taxa de filtração glomerular (TFGe) usando a equação de “Bedsid Schwartz” baseada em creatinina (2009)<sup>8</sup>. A PA sistólica e diastólica foram classificadas de acordo com os critérios da Academia Americana de Pediatria e a hipertensão foi considerada como PAS e/ou PAD igual ou superior ao percentil 95º para sexo, idade e altura<sup>9</sup>.

Considerando o número de pacientes incluídos na presente análise, a análise estatística formal não foi realizada e apenas uma análise descritiva é apresentada.

## RESULTADOS

Foram incluídas um total de 5 crianças, 3 eram do sexo masculino. A idade média (percentil 25º-75º, P25-P75) dos pacientes no primeiro episódio de SHUa foi de 19 (10,5-41) meses. Um paciente apresentou antes de 1 ano de idade, com 4 meses de idade. Os dados demográficos e clínicos dos pacientes incluídos são apresentados na Tabela 1. Apenas 1 de nossos pacientes apresentava histórico familiar de SHUa - sua mãe tinha histórico de doença cerebrovascular; todos os outros 4 foram considerados casos esporádicos de SHUa.

Em 4 pacientes, o início da SHUa seguiu um provável evento desencadeante ou uma combinação de eventos (sintomas gastrointestinais estavam presentes em 3 casos, infecção do trato respiratório superior em 1, e 3 pacientes apresentaram febre na admissão). Todos os pacientes tiveram infecção por STEC excluída e testes de coombs diretos negativos. Não houve casos de convulsões ou nível de consciência alterado. A hipertensão estava presente em 2 pacientes no início.

Dois pacientes apresentaram baixos níveis de C3 (mínimo 79,3 mg/L, faixa de referência 900 - 1800

mg/L), um dos quais também apresentou baixos níveis de C4 (30,4 mg/L, faixa de referência - 150-400 mg/L). Em todos os casos, o nível de atividade da ADAMTS13 foi confirmado como estando dentro da faixa normal, um critério necessário para o diagnóstico de SHUa.

## ANÁLISE GENÉTICA

Quatro pacientes (80%) foram associados a anomalias do FHC: um paciente apresentou mutações heterozigotas no FHC, um paciente apresentou auto-anticorpos contra o FHC associados à deleção da proteína 3 e 1 relacionada ao FHCR (FHCR3/1), e dois pacientes carregavam uma nova forma de mutação que não havia sido descrita até o momento, uma delas incluindo uma única forma de mutação do FHC e outra com mutação do FHC associada à mutação do gene DGKε, ambas homozigotas; um paciente carregava uma mutação na C3. Não foram encontradas mutações no fator I, B, proteína cofator de membrana, ou trombomodulina em nossa coorte. As anomalias genéticas dos pacientes estão descritas na Tabela 2.

## MANEJO AGUDO

Quatro pacientes foram tratados com TPE; todos receberam pelo menos uma sessão, no decorrer da qual a hemoglobina e a contagem de plaquetas estabilizaram-se e lentamente voltaram ao normal. Um paciente precisou manter sessões de TPE até ser considerado em remissão completa. Um paciente (paciente 3, com uma mutação no gene C3) necessitou de TRS, com diálise peritoneal transitória (durante quatro dias). Nenhum paciente foi tratado com eculizumabe.

## ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO

Após o diagnóstico de SHUa, o período médio de acompanhamento (P25-P75) foi de 136 (43,5-200,5) meses. Dois pacientes tiveram recidiva durante o período de acompanhamento; o paciente 2 recaiu 2 vezes e o paciente 4 recaiu 5 vezes; as primeiras recidivas ocorreram 5 e 11 meses após a remissão, respectivamente, e a maioria das recidivas ocorreu após uma infecção do trato respiratório superior. Não houve associação entre recidiva e histórico familiar de SHUa.

Um paciente desenvolveu hipertensão crônica e DRC estágio II (TFGe 64,34 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, na última visita de acompanhamento). Nenhum dos pacientes evoluiu para doença renal em estágio terminal, necessitando de TRS. Não houve óbito. Os dados sobre o manejo agudo e o desfecho dos pacientes são relatados na Tabela 2.

**TABELA 1** DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS BASAIS E ANÁLISE GENÉTICA DE TODOS OS PACIENTES COM SHUa INCLUIDOS

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
<b>Gênero</b>	Feminino	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino
<b>Idade no início (anos, meses)</b>	3 anos, 6 meses	17 meses	3 anos, 4 meses	4 meses	19 meses
<b>Histórico familiar de SHUa</b>	Não (Esporádico)	Sim	Não (Esporádico)	Não (Esporádico)	Não (Esporádico)
<b>Manifestações clínicas associadas na admissão</b>					
Febre	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Oligo/anúria	Não	Não	Sim	Sim	Não
Gastrointestinal	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Infecção do TRS	Não	Não	Sim	Não	Não
Hipertensão	Não	Não	Sim	Sim	Não
<b>Parâmetros bioquímicos na admissão</b>					
Hemoglobina (g/dL)	10,7	6,7	8,2	8,8	6,1
Contagem de plaquetas (x10 <sup>6</sup> /dL)	<10000	48000	24000	97000	117000
LDH (U/l)	2725	3522	3316	781	1428
Ureia (mg/dL)	112	122	117	82	89
Creatinina (mg/dL)	0,88	1,47	4,4	1,4	0,90
C3* (mg/L)	1206	1001	520	901	79,3
C4** (mg/L)	221	231	254	187	30,4
<b>Estudo genético</b>					
Gene afetado	FHC	FHC	C3	1) DGKε + 2) FHC 1) Exon 6 c.978T>G 2) FHCR3 332C>T 184G>A 1204C>T 2016A>5G 2808G>T	FHC
Mutação identificada	Deleção do FHCR3/1	3644G > T	c.2203C > T		c.2300delA
Padrão de herança	Homozigosidade	Heterozigosidade	Heterozigosidade	Homozigosidade	Heterozigosidade
Efeito	Autoanticorpos contra fator H	p.Arg1215Leu	p.Arg735Trp	p.Tyr326	p.Asn767Thrfs*11
Nova mutação	Não	Não	Não	Sim	Sim

LDH: lactato desidrogenase; TRS: trato respiratório superior.

\* Faixa normal de C3 – 900-1800 mg/L; \*\* Faixa normal de C4 – 150-400 mg/L.

## DISCUSSÃO

Apresentamos uma série portuguesa de casos pediátricos de SHUa com anomalias genéticas identificadas, 2 dos quais relatados pela primeira vez.

A SHUa é uma entidade relativamente nova, que surgiu ao longo da última década como uma

doença de desregulação do complemento, com mutações em genes que codificam as principais proteínas reguladoras da via do complemento sendo identificadas em um número crescente de pacientes, graças aos progressos recentes no campo da genética<sup>2</sup>. Em nossa coorte, o grupo mais prevalente de mutações

**TABELA 2** MANEJO AGUDO E DESFECHO EM LONGO PRAZO DE TODOS OS PACIENTES COM SHUa INCLUÍDOS

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
<b>Manejo agudo</b>					
TPE	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
TRS (diálise aguda)	Não	Não	Sim	Não	Não
<b>Desfecho</b>					
Remissão completa	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Terapia com plasma crônica	Não	Não	Não	Sim, durante 5 anos	Não
Recidivas (número)	Não	Sim (2)	Não	Sim (5)	Não
Hipertensão crônica	Não	Não	Não	Sim	Não
Doença Renal Crônica	Não	Não	Não	Sim, estágio II	Não
TRS (diálise ou transplante)	Não	Não	Não	Não	Não
Óbito	Não	Não	Não	Não	Não

TRS: terapia renal substitutiva; TPE: plasmaférese terapêutica.

envolveu o FHC, o que está de acordo com estudos anteriores; em 2010, um estudo americano relatou mutações no FHC em 25,3% dos casos e em 2013, uma série de casos multicêntricos franceses em todo o país encontrou mutações no FHC em 21,3%<sup>10,11,12</sup>.

O histórico genético da SHUa continua parcialmente velado, e em um número significativo de pacientes não é possível encontrar uma provável mutação causal. Várias novas mutações e novos genes continuam sendo relatados, alguns em vias não relacionadas ao complemento. Um exemplo são as mutações recentemente identificadas no gene que codifica a DGKE, sugerindo que também existem formas de SHUa independentes do complemento<sup>1,10</sup>. Em nossa série de casos, um paciente era portador de uma nova mutação, não descrita anteriormente, que incluía a associação de uma mutação do FHC com uma mutação da DGKE, ambas em homozigiosidade, com desfecho mais adverso: o paciente precisou de terapia com plasma crônica por 5 anos, e durante os últimos anos desenvolveu DRC. Dados publicados recentemente mostraram e descreveram que as diferentes mutações genéticas que se sabe estarem envolvidas na SHUa vêm com uma idade diferente de início da doença, relação fenótipo/genótipo e risco de recorrência - a mutação do FHC está associada a maior risco de progressão para DRET após 5 anos de doença. As mutações envolvendo C3 estão relacionadas com maior risco de recorrência e as mutações do fator I estão associadas a maior recorrência após transplante renal<sup>10</sup>. O conhecimento das implicações patológicas do histórico genético do complemento permitirá uma avaliação individualizada da predisposição para a doença e previsão da evolução clínica.

Um estudo anterior, por Noris M et al. (2010)<sup>8</sup>, correlacionando genótipo e fenótipo em 273 pacientes com SHUa, relatou que remissões completas

eram mais comuns quando a proteína cofator de membrana ou mutações da trombomodulina estavam presentes (em 62 e 90% dos casos, respectivamente) e que pacientes com mutações da proteína cofator de membrana também remeteram espontaneamente com mais frequência; respostas fracas foram mais frequentes em pacientes com mutações do FHC e C3<sup>10</sup>. Os autores também relataram que o desfecho em longo prazo foi de alguma forma dependente da mutação genética identificada, com mortalidade ou DRET, após a terapia inicial com plasma, sendo maior entre os pacientes com mutações do FHC (77%) e fator I do complemento (67%)<sup>10,11,12,13</sup>. Estes resultados reforçam a importância de realizar uma triagem genética em todos os pacientes com suspeita de SHUa, para aumentar nossa compreensão da doença e o impacto de cada anormalidade do complemento sobre as características e progressão da doença<sup>3</sup>.

Avanços recentes facilitaram o desenvolvimento de uma opção de tratamento nova e racional visando à ativação terminal do complemento - eculizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-C5. A terapia com plasma foi a base do tratamento para SHUa até 2014, quando uma abordagem de consenso internacional para o manejo da SHUa decidiu incluir o eculizumabe, considerando a segurança e eficácia deste novo medicamento<sup>6</sup>. De fato, no momento, a administração de eculizumabe é recomendada como a primeira linha de tratamento em todos os pacientes pediátricos com primeiro episódio ou recidiva de SHUa<sup>2</sup>. Assim, um diagnóstico imediato de SHUa na apresentação é uma das tarefas mais desafiadoras, para que possamos identificar os pacientes que se beneficiarão do tratamento, permitindo que ele seja iniciado o mais rápido possível. A introdução deste



anticorpo monoclonal alterou consideravelmente o prognóstico de SHUa, permitindo alcançar a recuperação total da função renal na maioria dos pacientes. Quando este tratamento não estiver prontamente disponível, a TPE deve ser iniciada dentro das primeiras 24 horas, considerando o mau prognóstico associado ao atraso do tratamento nesta doença<sup>2,7</sup>. A TPE também é recomendada quando anticorpos anti-fator H são identificados, em combinação com o tratamento com eculizumabe, com desfechos favoráveis tanto na função renal quanto na mortalidade<sup>14,15</sup>. Em nosso estudo, 3 pacientes foram diagnosticados antes que o eculizumabe fosse aprovado para o manejo da SHUa e nos outros 2 casos este anticorpo monoclonal não estava disponível imediatamente após o diagnóstico. Assim, em nosso centro, iniciamos sessões de TPE assim que a hipótese de diagnóstico de SHUa é considerada e provavelmente esta é a razão pela qual alcançamos resultados tão satisfatórios - o início precoce de sessões de TPE.

Os marcadores clínicos clássicos (hemoglobina, plaquetas, LDH e haptoglobina) e C3, C5 e a atividade funcional dos reguladores do complemento têm uma utilidade limitada para orientar a dosagem do eculizumabe, pois são marcadores grosseiros do bloqueio do complemento. A atividade do complemento total (CH50) e a atividade da via alternativa do complemento (AH50) são os testes mais comumente utilizados para avaliar a atividade do complemento. O tratamento com eculizumabe reduz a atividade de CH50 abaixo de 10% (resposta esperada). O ensaio CH50 está amplamente disponível, mas tem sérias desvantagens como a alta diversidade entre os diferentes testes e uma tendência à variabilidade do CH50 na faixa baixa, o que limita sua utilidade clínica<sup>6</sup>.

Uma das questões mais controversas relativas ao uso de eculizumabe na SHUa é a duração da terapia. Algumas recomendações atuais sugerem que o eculizumabe deve ser prescrito indefinidamente. O documento de consenso português estabelecido em 2018 com base em um consenso mundial declarou que o eculizumabe deveria ser mantido por um período mínimo de 6-12 meses; em pacientes com LRA que necessitam de TRS, o tratamento com eculizumabe é recomendado por pelo menos 3 meses antes de estabelecer o diagnóstico final de DRET<sup>2</sup>. Em 2016, Fakhouri et al. realizaram um estudo multicêntrico multinacional, com um projeto aberto de braço

único em adultos, e concluíram que, em pacientes sem mutações ou mutações da proteína cofator de membrana, a interrupção do eculizumabe pode ser considerada; no caso de pacientes com variantes patogênicas do FHC, qualquer decisão deve levar em consideração o alto risco de recidiva; e em pacientes com anticorpos anti-fator H, a descontinuação do eculizumabe pode ser considerada somente quando os títulos tiverem reduzido significativamente. Em caso de interrupção da terapia, os pacientes devem ser acompanhados de perto com exames regulares de sangue e urina para detectar recidivas<sup>16,17,18</sup>.

Em nosso estudo, relatamos um curso favorável em 4 dos 5 pacientes descritos, com apenas 1 paciente apresentando progressão para DRC, e nenhum óbito. Um estudo anterior, de Fremeaux-Bacchi, relatou taxas de mortalidade mais elevadas em crianças do que em adultos (6,7 versus 0,8%, em 1 ano de acompanhamento), mas um risco maior de progressão para DRET após o primeiro episódio de SHUa em adultos (46 versus 16%)<sup>12</sup>. Besbas et al. (2017), publicaram um relatório de SHUa pediátrico turco, incluindo 146 pacientes, com dados coletados durante os 3 anos anteriores, e reportaram 3 óbitos e 13 pacientes com progressão para DRET e transplante renal. A coorte tinha alta frequência de mutações da PCM<sup>19</sup>. Em comparação com esse relatório, nossa coorte relata um desfecho melhor, mas há duas diferenças significativas: o tamanho da amostra e os achados genéticos. Talvez a diferença racial entre essas duas populações, levando a particularidades de origem genética, possa explicar esse fato relevante.

Nosso estudo relata um número limitado de casos e reconhecemos a importância de estudar uma série maior de casos a fim de melhorar nosso conhecimento sobre a SHUa, uma doença complexa e rara, que tem sido associada a novos achados importantes ao longo dos últimos anos, mostrando-nos que ainda há muito a ser desvendado. Identificar, descrever e compreender as anomalias genéticas associadas a esta doença certamente permitirá melhorias importantes em termos de manejo da doença e do desfecho dos pacientes.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Cristiana Maximiano principal Líder do Projeto, concebeu o estudo, participou da concepção e coordenação, leu e aprovou o manuscrito final. Andreia Silva, Inês Duro, Tiago Branco, Liane Correia-Costa, Ana Teixeira, Liliana Rocha, Teresa Costa, Paula Matos participaram da concepção e coordenação, realizaram entrevistas, ajudaram

a redigir o manuscrito, leram e aprovaram o manuscrito final. Maria do Sameiro Faria, Conceição Mota, Alberto Caldas Afonso analisaram os dados e aprovaram o manuscrito final.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelo(s) autor(es).

## REFERÊNCIAS

- Geerdink LM, Westra D, Van Wijk JAE, Dorresteijn EM, Lilien MR, Davin JC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol J*. 2012 Aug;27(8):1283-91.
- Azevedo A, Faria B, Teixeira C, Carvalho F, Neto G, Santos J, et al. Portuguese consensus document statement in diagnostic and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Port J Nephrol Hypert*. 2018;32(3):211-32.
- Schaefer F, Ardisino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isbel N, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int*. 2018 Aug;94(2):408-18.
- Zhang K, Lu Y, Harley K, Tran MH. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematol Rep*. 2017 Jun;9(2):7053.
- Araújo L, Faria MS, Rocha L, Costa T, Barbot J, Mota C. Atypical haemolytic-uraemic syndrome caused by factor H mutation: case report and new management strategies in children. *Port J Nephrol Hypert*. 2012;26(1):61-5.
- Bernabeu AIA, Escribano TC, Vilarino MC. Atypical hemolytic uremic syndrome: new challenges in the complement blockage era. *Nephron*. 2020;144(11):537-49.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol J*. 2016 Jan;31(1):15-39.
- Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):629-37.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;5(10):1844-59.
- Knoop M, Haller H, Menne J. Human genetics in atypical hemolytic uremic syndrome-its role in diagnosis and treatment. *Internist (Berl)*. 2018 Aug;59(8):799-804.
- Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Apr;8(4):554-62.
- Loirat C, Noris M, Fremaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2008 Nov;23(11):1957-72.
- Campistol J, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología (Madr)*. 2015 Sep/Oct;35(5):421-516.
- Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int*. 2014 May;85(5):1151-60.
- Macia M, Moreno FA, Dutt T, Fehrman I, Hadaya K, Gasteyger C, et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J*. 2017 Jun;10(3):310-9.
- Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jul;68(1):84-93.
- Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods*. 2018 Oct;461:15-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.07.006>
- Besbas N, Gulhan B, Soylemezoglu O, Ozcakar ZB, Korkmaz E, Hayran M, et al. Turkish pediatric atypical hemolytic uremic