

Síndrome nefrótica associada à síndrome hemolítico-urêmica atípica primária

Nephrotic syndrome associated with primary atypical hemolytic uremic syndrome

Autores

Diana Carolina Bello-Marquez¹
 John Fredy Nieto-Rios^{1,2}
 Lina Maria Serna-Higuaita^{1,3}
 Alfonso Jose Gonzalez-Vergara⁴

¹Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

²Hospital Pablo Tobon Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia.

³University of Tübingen, Institute of Clinical Epidemiology and Applied Biometrics, Tübingen, Germany.

⁴University Corporation Antonio Jose de Sucre, Sincelejo, Sucre, Colombia.

RESUMO

A síndrome hemolítico-urêmica atípica primária é uma doença rara, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática não-imune, trombocitopenia e disfunção renal; está relacionado a alterações na regulação da via alternativa do complemento devido a mutações genéticas. A associação com a síndrome nefrótica é incomum. Apresentamos aqui um paciente pediátrico com diagnóstico de síndrome hemolítico-urêmica atípica primária associada à síndrome nefrótica que respondeu ao tratamento com eculizumab.

Descritores: Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica; Síndrome Nefrótica; Lesão Renal Aguda; Hipertensão; Proteínas do Sistema Complemento.

ABSTRACT

Primary atypical hemolytic-uremic syndrome is a rare disease characterized by non-immune microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal dysfunction; it is related to alterations in the regulation of the alternative pathway of complement due to genetic mutations. The association with nephrotic syndrome is unusual. We present here a pediatric patient diagnosed with primary atypical hemolytic-uremic syndrome associated with nephrotic syndrome who responded to eculizumab treatment.

Keywords: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome; Nephrotic Syndrome; Acute Renal Injury; Hypertension; Complement System Proteins.

INTRODUÇÃO

A síndrome hemolítico-urêmica atípica primária (SHUa) é uma doença rara, causada por mutações que promovem a ativação descontrolada da via alternativa do complemento. Está associada a certos gatilhos que levam à microangiopatia trombótica (MAT) com comprometimento multissistêmico, principalmente com características renais¹, mas raramente está associada à síndrome nefrótica. É importante tratar precocemente esses pacientes para reduzir a alta morbimortalidade associada. Apresentamos aqui um caso de um paciente pediátrico com síndrome nefrótica associada à SHU, que foi tratada com eculizumab e mostrou resposta adequada ao tratamento.

CASO CLÍNICO

Criança de quatro anos de idade, previamente saudável, que havia consultado por causa de edema e oligúria generalizados, com 12 horas de evolução.

Ele teve um episódio de rinofaringite viral sete dias antes, sem febre, lesões na pele ou outros sintomas. Ao exame físico, encontramos anasarca. Ele tinha peso de 19 kg, altura de 115 cm, pressão arterial de 140/75 mmHg, frequência respiratória de 22 ir/min e afebril. Os exames laboratoriais documentaram anemia grave com hemoglobina de 6,6 g/dL, trombocitopenia (plaquetas 60.200 x mm³), proteinúria (55 mg/m²/hora) e lesão renal aguda (creatinina 1,7 mg/dL). Além disso, havia evidências de hipoalbuminemia (albumina: 1,8 mg/dL), hiperlipidemia, LDH elevado (LDH: 2.082 U/L), reticulocitose e esquistócitos no sangue periférico. Ele estava negativo para o teste direto de Coombs e com haptoglobina reduzida. Os estudos de extensão sorológica foram negativos para HIV, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e sífilis; O complemento C3 estava em 115 mg/dL e o complemento C4 estava em 38 mg/dL.

Data de submissão: 05/03/2020.

Data de aprovação: 24/06/2020.

Correspondência para:

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

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0050>



Ele estava negativo para anticorpos antinucleares (ANAs), autoanticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos (ANCA) e anticorpos anti-cardiolipina. O ultrassom renal mostrou perda de ecogenicidade bilateral.

O diagnóstico de SHUa com associação de síndrome nefrótica foi estabelecido. Enquanto a indicação para receber eculizumab foi cumprida, ele foi vacinado contra meningococo. Ele foi mantido em tratamento com transfusão de glóbulos vermelhos. Após 48 horas, apresentou deterioração clínica com diminuição dos valores de hemoglobina para 4,4 mg/dL, aumento de trombocitopenia, progressão de lesão renal aguda para KDIGO 3, convulsão tônico-clônica generalizada e agravamento da hipertensão arterial (154/92 mmHg). Ele foi transferido para a unidade de terapia intensiva, onde foram administrados 20 mL/kg/dia de infusão de plasma por 2 dias. A diálise peritoneal foi iniciada com suporte à transfusão. Os níveis de desintegrina e metaloprotease com os valores do motif ThromboSpondin tipo 1 (ADAMTS 13) estavam normais (78%), e a toxina Shiga na matéria fecal estava negativa. Seis dias após a admissão, 600 mg de eculizumab foram iniciados semanalmente por 3 semanas e depois a cada 14 dias. Isso permitiu que a doença fosse controlada sem novos eventos de MAT. A terapia de substituição renal foi suspensa 8 dias após o início e a resolução da síndrome nefrótica foi obtida 8 semanas depois, sem o uso de

corticosteróides (proteinúria 3 mg/m²/hora, albumina: 4,3 g/dL). Posteriormente, um estudo genético foi realizado (laboratório CENTOGENE) e relatou uma mutação na variante heterozigótica do gene CFI c.1270A> C p. (Ile424Leu) e a variante heterozigótica ADAMTS 13 c.559G> C p. (Asp187His). Além disso, um teste MLPA mostrou deleção heterozigótica dos genes CFHR3 e CFHR1.

As radiografias de tórax mostraram achados compatíveis com edema pulmonar e cardiomegalia oito meses após a internação do paciente devido a desconforto respiratório e hipertensão arterial. O ecocardiograma mostrou uma fração de ejeção de 40%, consistente com insuficiência cardíaca aguda. O HDL aumentou para 600 U/L com anemia (Hb: 9,6 g/dL) e trombocitopenia (plaquetas 132.000 mm³) sem deterioração da função renal; causas infecciosas foram descartadas. Decidiu-se aumentar a dose de Eculizumab para 600 mg a cada 14 dias, alcançando o controle da doença. Após dois anos de acompanhamento, ele continua em tratamento com Eculizumab, com função renal normal e em remissão da síndrome nefrótica (proteinúria 2,5 mg/m²/h, creatinina 0,6 mg/dL, colesterol 150 mg/dL, triglicerídeos 94 mg/dL e albumina 4,3 mg/dL) (Figuras 1 e 2). Não há sinais de insuficiência cardíaca, anemia ou trombocitopenia (Figura 1). No entanto, ele ainda persiste com hipertensão arterial, que é tratada com enalapril e hidroclorotiazida.

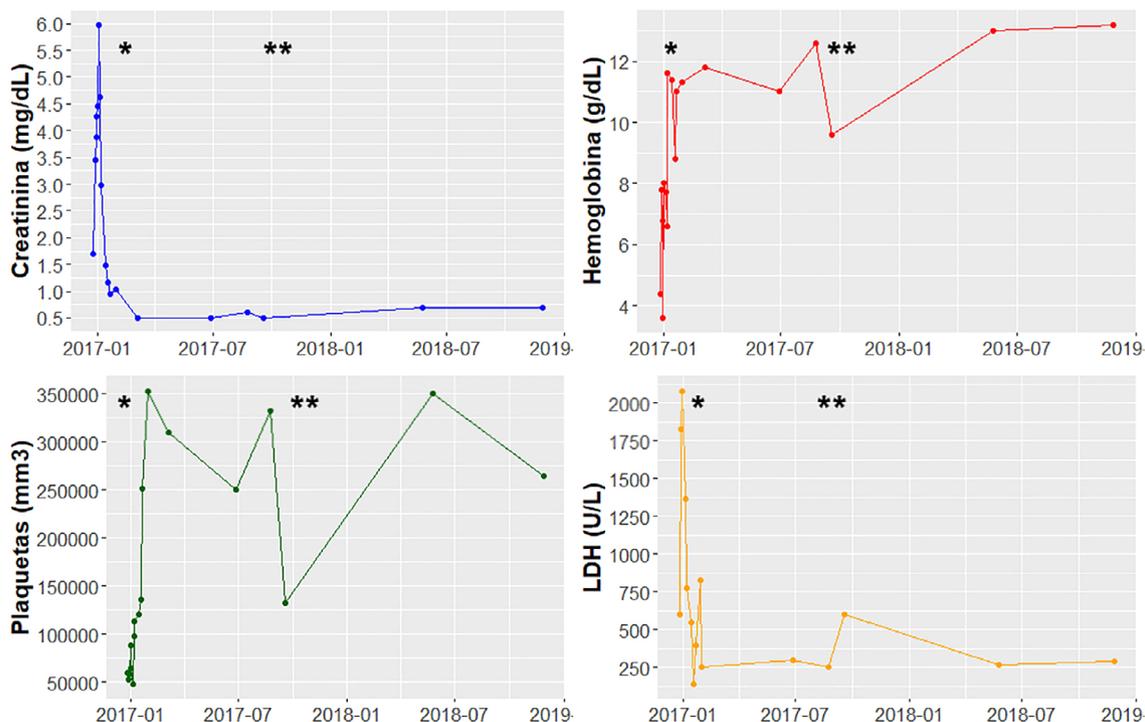


Figura 1. Valores laboratoriais durante o seguimento.

*Iniciado tratamento com Eculizumab, **Aumento da dose de Eculizumab

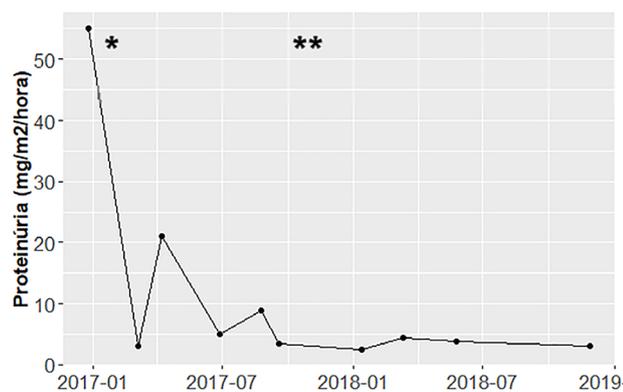


Figura 2. Valores da proteinúria (mg/m²/hora) durante o seguimento. *Início do tratamento com Eculizumab, **Aumento na dose de Eculizumab

DISCUSSÃO

Relatamos um caso de um paciente com diagnóstico simultâneo de síndrome nefrótica e SHUa com resposta adequada à terapia com eculizumab e sem necessidade de administrar corticosteróides; remissão renal, hematológica, cardiovascular e do sistema nervoso central.

A SHUa é uma doença rara que pertence ao espectro da MAT¹, e é caracterizada por uma tríade de anemia hemolítica microangiopática com Coombs direto negativo, trombocitopenia e lesão renal aguda. É secundária à ativação descontrolada da via alternativa da cascata do complemento devido a defeitos genéticos, que podem ser identificados em mais de 50% dos casos²⁻⁴. Seu diagnóstico diferencial inclui púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) devido à deficiência na atividade da enzima ADAMTS13; síndrome hemolítica urêmica associada a bactérias produtoras da toxina Shiga (SHU típica) e MAT secundária^{1,3,5,6}.

A SHUa geralmente ocorre abruptamente e afeta rins e/ou múltiplos órgãos, como cérebro, pulmões, coração, trato gastrointestinal, etc. O envolvimento renal é evidenciado por azotemia, hipertensão arterial, hematuria e/ou proteinúria; é muito raramente associada à síndrome nefrótica². Em termos de tratamento, as seguintes opções estão disponíveis no momento para o tratamento da SHUa:

A) Plasmaferese na dose de 1,5 volume de plasma por sessão com plasma fresco congelado. Esse foi o tratamento de escolha até 2011 e remove fatores de complemento mutados e autoanticorpos para fornecer fatores de complemento normais e promover remissão hematológica. Esse tratamento não apresenta melhora significativa da função renal, e tem alta morbimortalidade no seguimento de um ano.

A principal limitação é a alta taxa de recidiva, e pode ser tecnicamente difícil de executar em uma população pediátrica³.

B) Infusão de plasma na dose de 10-20 mL/kg/dia por 5-15 dias e, em seguida, cinco vezes por semana por duas semanas, três vezes por semana por duas semanas e, finalmente, manutenção a cada 2-4 semanas. A utilidade dessa terapia é baseada na contribuição de fatores de complemento não mutantes³; no entanto, não modifica o curso da doença. Assim, é considerado uma alternativa apenas quando a terapia de troca plasmática não está disponível.

C) O eculizumab é um anticorpo monoclonal anti-C5 humanizado que impede a formação do complexo de ataque à membrana, estabilizando a convertase C5^{3,7,8}. Este medicamento induz remissão hematológica e renal, especialmente se for iniciado precocemente (menos de 7 dias). É considerado a primeira linha de tratamento em crianças desde 2011⁸.

D) Medidas de suporte incluem o uso de terapias de substituição renal, produtos sanguíneos, controle da hipertensão e manutenção do equilíbrio ácido-base e eletrólitos.

A síndrome nefrótica é uma condição caracterizada por edema, hiperlipidemia, hipoalbuminemia e proteinúria na faixa nefrótica (> 40 mg/m²/h)^{9,10}. As complicações associadas à síndrome nefrótica incluem infecções, trombose venosa cerebral, embolia pulmonar, trombose da veia renal e lesão renal aguda. No entanto, a presença da síndrome nefrótica é rara no início da SHUa em um paciente^{5,11}, como no caso relatado aqui.

A literatura contém 71 casos relatados de pacientes com diagnóstico inicial de glomerulopatias que posteriormente desenvolveram SHU. Eles podem ser agrupados em três padrões histológicos diferentes, de acordo com a patologia subjacente: síndrome nefrótica (17 pacientes), glomerulonefrite C3 / glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) (16 pacientes) e glomerulonefrite associada a vasculite ou mediada por complexos imunes (32 pacientes). Desta série, dois pacientes receberam tratamento com eculizumab, o restante recebeu esteróides, ciclofosfamida, ciclosporina, plasmaferese e rituximabe. Do total de pacientes, onze apresentaram doença renal crônica em estágio final (DRT), dois persistiram com proteinúria e dois evoluíram para óbito².

Do ponto de vista fisiopatológico, a proteinúria na faixa nefrótica favorece o aparecimento de eventos trombóticos devido ao aumento da trombomodulina, liberação do fator de von Willebrand, aumento da agregação plaquetária e déficit do fator de crescimento endotelial vascular. Pelo contrário, A SHUa induz maior proteinúria devido à isquemia dos podócitos e sua fusão, bem como à lise dos podócitos devido à ativação do complexo de ataque à membrana (C5-9); portanto, a presença de SHUa mais proteinúria nefrótica se torna um círculo vicioso com deterioração progressiva da função renal^{2,12}. Ainda não está claro o papel das glomerulopatias no desenvolvimento da SHUa primária; no entanto, há evidências crescentes da importante relação dessas duas entidades, especialmente aquelas mediadas por complemento, como GNMP ou glomerulonefrite C3¹³.

As mutações mais frequentes na população pediátrica com SHUa são as dos genes CFH, CFI e MCP. Estes são conhecidos em pacientes com mutações no CFH que apresentam manifestações mais graves, pior prognóstico e maior risco de morte ou DRT; 30% destes ocorrem durante o primeiro episódio³, mas esse risco pode aumentar até 60% durante o primeiro ano de evolução. Em relação ao CFI, embora tenha sido documentada uma rápida evolução para a DRT, mais de 50% se recuperam. Por outro lado, aqueles com mutações no MCP têm maior tendência a recidivar, mas poucos acabam em DRT¹⁴.

O estudo genético desse paciente documentou a presença de mutações nos genes CFI, CFH e ADAMTS¹³. O primeiro corresponde ao CFI, que é uma variante heterozigótica c.1270A> C p. (Ile424Leu) - uma variante que foi descrita anteriormente como patogênica para a SHUa¹⁴ e tem uma frequência mais alta do que o esperado para uma doença rara. Tem um significado incerto de acordo com as recomendações do American College of Medical Genetics (ACMG). A mutação heterozigótica do ADAMTS 13 c.559G> C p. (Asp187His) já havia sido relatado como patogênica para a PTT congênita em uma paciente em que a doença foi desencadeada pela gravidez¹⁵; no entanto, os achados clínicos em nosso paciente não eram compatíveis com a PTT porque a atividade da enzima ADAMTS13 estava completamente normal. Finalmente, usamos o teste MLPA para detectar uma deleção heterozigótica dos genes CFHR3 e CFHR1 que representam um risco maior para o desenvolvimento da SHUa; no entanto, essa exclusão é muito comum em controles não afetados¹⁵⁻¹⁷; portanto, é classificada como uma variante associada à doença de acordo com a ACMG.

Dados anteriores mostraram que 25% dos pacientes com mutação no CFI apresentavam anormalidades em outros genes do complemento que podem aumentar a penetrância completa da doença¹⁸.

Em conclusão, relatamos um paciente pediátrico que apresentou SHUa e síndrome nefrótica simultaneamente com comprometimento hematológico, renal, neurológico e cardiovascular; ele foi tratado com eculizumab com remissão completa do comprometimento sistêmico sem a necessidade de uso de corticosteróides ou outras drogas imunossupressoras. Até o momento (26 de fevereiro de 2020), ele permanece em tratamento sem recidiva. Ele está sob rigoroso acompanhamento clínico.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Diana Carolina Bello-Marquez, John Fredy Nieto-Ríos, Lina Maria Serna-Higuaita, Alfonso José Gonzalez-Vergara contribuíram substancialmente para a concepção ou formatação do estudo; coleta, análise ou interpretação de dados; redação ou revisão crítica do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores John Fredy Nieto-Ríos e Diana Carolina Bello Márquez declara fala sobre microangiopatias trombóticas patrocinadas da Alexion Pharma. Todos os outros autores declaram que eles não têm conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Dixon BP, Gruppo RA. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Jun;65(3):509-25.
- Manenti L, Gnappi E, Vaglio A, Allegri L, Noris M, Bresin E, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Sep;28(9):2246-59.
- Kim SH, Kim HY, Kim SY. Atypical hemolytic uremic syndrome and eculizumab therapy in children. *Korean J Pediatr.* 2018 Feb;61(2):37-42.
- Fidan K, Göknaar N, Gülhan B, Melek E, Yildirim ZY, Baskin E, et al. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2018 Aug;33(8):1395-403.
- Ardissino G, Perrone M, Tel F, Testa S, Morrone A, Possenti I, et al. Late onset cobalamin disorder and hemolytic uremic syndrome: a rare cause of nephrotic syndrome. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:2794060.
- Groves AP, Reich P, Sigdel B, Davis TK. Pneumococcal hemolytic uremic syndrome and steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin Kidney J.* 2016 Aug;9(4):572-5.
- Kobrzynski M, Wile B, Huang SS, Filler G. Eculizumab dosing in infants. *Indian J Nephrol.* 2018;28(1):73-5.
- Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, Licht C, Lommele A, Minetti EE, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* 2019 Apr;20(1):125.

9. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018 Jul;392(10141):61-74.
10. Bertelli R, Bonanni A, Caridi G, Canepa A, Ghiggeri GM. Molecular and cellular mechanisms for proteinuria in minimal change disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun;5:170.
11. Benz K, Amann K, Dittrich K, Dötsch J. Thrombotic microangiopathy as a complication in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2007 Dec;22(12):2125-8.
12. Siegler RL, Brewer ED, Pysher TJ. Hemolytic uremic syndrome associated with glomerular disease. *Am J Kidney Dis*. 1989 Feb;13(2):144-7.
13. Chanchlani R, Thorner P, Radhakrishnan S, Hebert D, Langlois V, Arora S, et al. Long-term eculizumab therapy in a child with refractory immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. 2018 Mar;3(2):482-5.
14. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Aug;18(8):2392-400.
15. Cock E, Hermans C, Raeymaecker J, Ceunynck K, Maeyer B, Vandeputte N, et al. The novel ADAMTS13-p.D187H mutation impairs ADAMTS13 activity and secretion and contributes to thrombotic thrombocytopenic purpura in mice. *J Thromb Haemost*. 2015 Feb;13(2):283-92.
16. Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2010 Jan;115(2):379-87.
17. Holmes LV, Strain L, Staniforth SJ, Moore I, Marchbank K, Kavanagh D, et al. Determining the population frequency of the CFHR3/CFHR1 deletion at 1q32. *PLoS ONE*. 2013 Apr;8(4):e60352.
18. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Cordoba SR, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):475-86.