

Um caso de recuperação da função renal na síndrome hemolítico-urêmica tratada com eculizumab

A case of renal recovery in atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab

Autores

João Samuel de Holanda Farias¹

João Pedro Pereira da Cunha¹

Caio Cesar Cervi Lagana¹

Máira Carvalho Gallucci²

Domingos Candiota Chula¹

Maria Fernanda Soares¹

Marcelo Mazza Nascimento¹

¹ Universidade Federal do Paraná.

² Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

RESUMO

A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) é uma doença grave, pouco prevalente, com acometimento em qualquer idade e apresentação esporádica ou familiar. A SHUa é causada por uma ativação descontrolada do sistema complemento. A plasmaférese foi o tratamento padronizado por anos, com resultados desfavoráveis, levando à doença renal crônica terminal ou morte em aproximadamente 40% dos pacientes durante as primeiras manifestações clínicas. O Eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado contra o componente C5 do complemento e nos últimos anos vem sendo utilizado como novo arsenal terapêutico com resultados promissores. O presente caso descreve uma paciente adulta tratada com eculizumab em que se obteve resultados satisfatórios evitando-se potenciais riscos e aumento da morbidade com o procedimento de plasmaférese.

Palavras-chave: lesão renal aguda; microangiopatias trombóticas; síndrome hemolítico-urêmica.

ABSTRACT

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) is a rare, life-threatening disease that can occur at any age and be sporadic or familial. aHUS is caused by an uncontrolled activation of the complement system. Plasma Exchange (PE) has been the standard treatment for years with poor results, leading approximately 40% of patients to end-stage renal disease (ESRD) or death during the first clinical manifestation. Eculizumab, an humanized monoclonal antibody directed against complement component C5, has emerged in the last few years as a new therapeutic approach with promising results. Our goal is to present a case of an adult patient where eculizumab was successfully used as upfront therapy avoiding the potential significant morbidity of PE.

Keywords: acute kidney injury; hemolytic-uremic syndrome; thrombotic microangiopathies.

INTRODUÇÃO

As microangiopatias trombóticas (MAT) apresentam manifestações extremamente diversas, podendo ser tanto adquiridas como herdadas e acometer pacientes adultos e pediátricos.¹ Processos patológicos por anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia de consumo e trombose microvascular são características cardinais desta patologia, conhecida por levar a lesões em órgãos. Os achados mais comuns são injúria renal aguda e disfunção cerebral; lesões cardíacas, gastrointestinais e de outros órgãos podem também estar presentes.^{1,2} As características histológicas incluem lesão vascular na forma de trombose arteriolar e

capilar e alterações das paredes vasculares e superfícies endoteliais.¹⁻³

Algumas microangiopatias trombóticas primárias são classificadas em função de suas causas prováveis, tais como a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), MAT mediada pelo complemento, também conhecida como síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa), síndrome hemolítico-urêmica mediada por toxina Shiga (SHU-TS), MAT mediada por medicamentos, MAT mediada pelo metabolismo e MAT mediada pela coagulação.¹ Muitos pacientes tem anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia como manifestações de doença de base (Tabela 1).^{1,2}

Data de submissão: 18/08/2015.

Data de aprovação: 04/10/2015.

Correspondência para:

João Samuel de Holanda Farias.
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Rua Julia Wanderley, nº 168,
Curitiba, PR, Brasil.

CEP: 80430-030.

E-mail: jshfarias@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160020

TABELA 1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAS DE AHMA E TROMBOCITOPENIA

Infecções sistêmicas: virais (HIV, citomegalovírus), fúngicas (*Aspergillus*), bacterianas

Câncer sistêmico, quimioterapia para câncer, radiação ionizante

Gravidez: síndrome HELLP, pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia

Hipertensão maligna

Doenças autoimunes: lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolípide, esclerose sistêmica, vasculite

Transplante de células-tronco hematopoiéticas ou de órgãos

Nota: tabela adaptada de George et al.¹, Barbour et al.², Tsai et al.³

A síndrome hemolítico-urêmica atípica é uma MAT mediada pelo complemento causada pela ativação descontrolada da via alternativa dos componentes terminais do complemento.¹⁻⁴ Mortalidade e doença renal terminal (DRT) ocorrem em 33-40% dos casos de SHUa em fase aguda.⁴ Mesmo recorrendo a troca terapêutica ou transfusões de plasma, 65% de todos os pacientes tem ao menos uma das seguintes complicações no primeiro ano após o diagnóstico: necessidade de diálise, DRT ou óbito.^{3,5}

Terapia anti-complemento é uma importante ferramenta atualmente disponível para o manejo da SHUa.¹⁻⁹ O eculizumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-C5 a bloquear a via de ativação do componente terminal do complemento e preservar a via proximal.¹⁻⁹ Trata-se de um tratamento de primeira linha eficaz para a SHUa.¹⁻⁹ O presente artigo relata o caso de um tratamento bem-sucedido de SHUa com eculizumabe.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 35 anos de idade, apresentou-se com queixa de dispneia, náusea e oligúria iniciadas seis dias antes da internação. A paciente referiu sintomas semelhantes aos da gripe há 15 dias. Seu histórico clínico não continha registros dignos de nota. No momento da internação na unidade de urgência a paciente apresentava pressão arterial de 160/90 mmHg, frequência cardíaca de 120 bpm, frequência respiratória de 26 mrm, saturação de oxigênio ao ar ambiente de 94% e temperatura axilar de 36,5 °C. O exame físico identificou icterícia escleral, palidez nas mucosas e discreto edema bilateral de membros inferiores. A auscultação cardíaca e pulmonar estava normal. Os exames laboratoriais no momento da internação constam da Tabela 2.

A insuficiência renal aguda foi manejada com hemodiálise e o apoio clínico foi mantido. Os exames laboratoriais realizados para investigar hepatite, vírus da imunodeficiência humana, gravidez, fator antinuclear (FAN), Coombs direto, anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina, anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), anticorpos anti-membrana basal glomerular, leptospirose IgG e PCR (reação em cadeia da polimerase) e culturas de fezes deram negativo. A dosagem quantitativa das frações do complemento (C3- Beta 1C e C4- Beta 1E) estava no intervalo da normalidade. O exame ultrassonográfico abdominal evidenciou morfologia renal normal, ecogenicidade difusa aumentada bilateral do parênquima renal e perda da diferenciação córtico-medular, sinais sugestivos de nefropatia parenquimatosa; o Doppler da artéria renal estava normal. O quadro clínico e laboratorial sugeria diagnóstico de microangiopatia trombótica. A investigação sequencial incluiu a atividade sérica da ADAMTS13 -desintegrina e metaloproteinase com domínio trombospondina tipo 1, membro 13 - e biópsia renal. O resultado da atividade da ADAMTS 13 foi 55% (valor de referência > 70%) e os achados histológicos da biópsia renal foram microangiopatia trombótica, presença de crescentes em dois dos treze glomerulos e ausência de dano túbulo-intersticial (Figuras 1 e 2). O exame de imunofluorescência revelou depósitos segmentares granulares e difusos de IgM nas alças dos capilares glomerulares. A análise para IgA, IgG e C3 deu negativo.

A propedêutica corroborou o estabelecimento do diagnóstico de SHUa. O tratamento foi iniciado com eculizumabe. Após profilaxia para doença meningocócica, a paciente iniciou o tratamento com eculizumabe 1200 mg semanais por quatro semanas, passando depois para 900 mg a cada 15 dias. Durante os primeiros meses de tratamento houve remissão hematológica completa e melhora contínua da função renal (Figura 3). A paciente cessou o tratamento dialítico e atualmente sua taxa de filtração glomerular está em 73,2 mL/min/1,73 m². O tratamento ambulatorial com eculizumabe continua, com 900 mg a cada 15 dias.

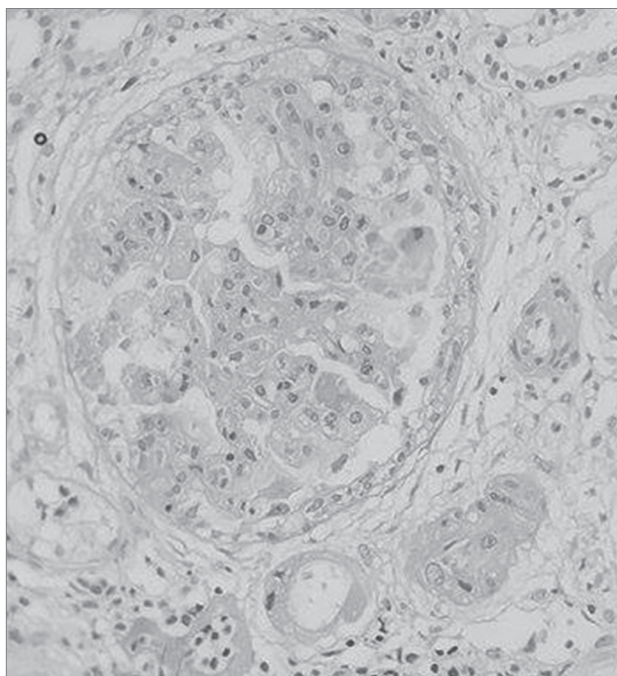
DISCUSSÃO

Não existem critérios diagnósticos objetivos para SHUa, uma patologia que pode cursar com manifestações clínicas presentes em outras

TABELA 2 TESTES LABORATORIAIS NA INTERNAÇÃO

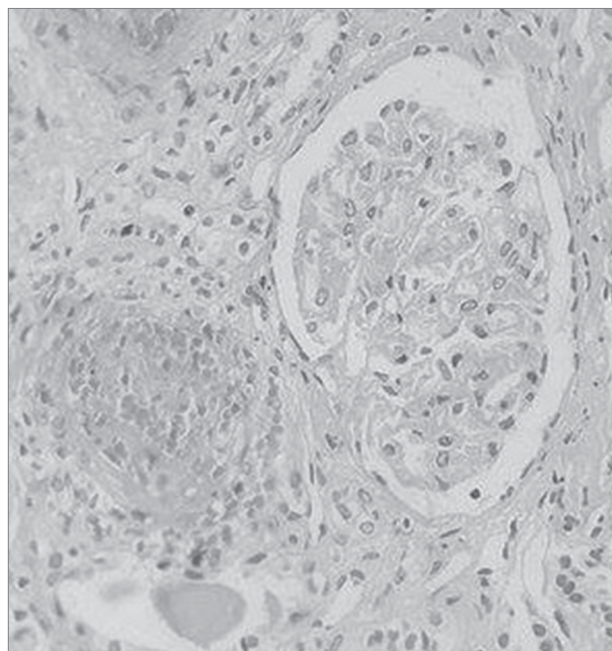
| Teste laboratorial | Resultado | Valor de referência |
|---|---------------------------------|---------------------|
| Hemoglobina (g/dL) | 3,9 | 12-16,5 |
| Leucócitos (cel/mm ³) | 11590 | 4.500-11.000 |
| Plaquetas (mm ³) | 83000 | 150.000-450.000 |
| Esfregaço sangue periférico | Esquizócitos +/- | - |
| Reticulócitos (%) | 11,39% | 0,5-2,5% |
| Desidrogenase láctica (U/L) | 875 | 125-220 |
| Creatinina (mg/dL) | 13,7 | 0,57-1,11 |
| Ureia (mg/dL) | 167 | 15-44 |
| Tempo de protrombina (RNI) | 1,02 | 0,8-1,2 |
| Tempo de tromboplastina parcial ativada (razão) | 0,77 | 0,8-1,2 |
| Albumina (g/dL) | 3,4 | 2,9-5,2 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 7,07 | 0,1-1,2 |
| Bilirrubina indireta (mg/dL) | 5,25 | < 0,20 |
| Cálcio total (mg/dL) | 8,3 | 8,6-10,3 |
| Fósforo inorgânico (mg/dL) | 4,4 | 2,3-4,7 |
| Sódio (mEq/L) | 132 | 136-145 |
| Potássio (mEq/L) | 4,5 | 3,5-5,1 |
| Aspartato aminotransferase (U/L) | 35 | 5-34 |
| Alanina aminotransferase (U/L) | 31 | 2-55 |
| Urinalise | Proteína +, Hb+++, Bilirrubina+ | - |

Figura 1. Glomérulo exibindo mesangiólise e alças periféricas contendo eritrócitos fragmentados e microtrombos luminais. Há proliferação do epitélio parietal com a formação incipiente de crescentes.

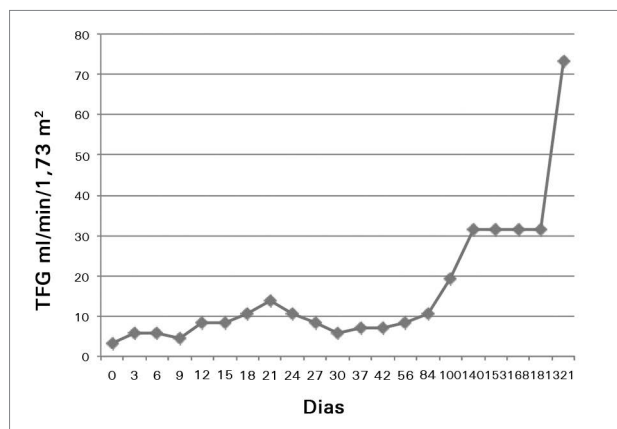


microangiopatias trombóticas.^{1,10} O reconhecimento imediato de casos suspeitos é essencial para o manejo específico da SHUa, além de modificar o desfecho

Figura 2. Arteriola exibindo intensa fragmentação de eritrócitos no lúmen e parece; sinais de degeneração mucinosa do meio.



clínico do paciente.^{4,10} Estudos recentes relatam que alguns dados laboratoriais podem prever com precisão a atividade pré-tratamento da ADAMTS13 (desintegrina e metaloproteinase com domínio

Figura 3. Melhora na função renal durante o tratamento.

trombospondina tipo 1, membro 13), gravemente deficiente na maioria dos casos de PTT adquirida, o que ajuda na diferenciação entre SHUa e PTT.¹⁰ Contagem de plaquetas < 30 X 10⁹/L e creatinina sérica ≤ 2,25 mg/dL foram associadas a deficiência grave da atividade da ADAMTS 13.¹⁰

É útil obter a atividade pré-tratamento da ADAMTS 13, já que esse dado ajuda no manejo correto da maioria dos pacientes. Contudo, este exame não pode ser utilizado isoladamente para orientar o tratamento.¹⁰ O atual manejo da SHUa consiste de troca terapêutica de plasma, eculizumabe e transplante hepático e renal.¹¹ Historicamente, a troca terapêutica de plasma é o método padrão para o tratamento de pacientes com SHUa, mas o procedimento proporciona apenas remissões hematológicas de curta duração, contudo com taxas ainda elevadas de doença renal terminal.^{7,12,13} A troca de plasma é também uma opção terapêutica que pode causar graves morbidades ao paciente, tais como eventos adversos relativos a transfusão, além de normalmente exigir a colocação de um catéter venoso central, o que eleva as taxas de sepse e trombose nos pacientes submetidos ao procedimento.

Recentemente, a base fisiopatológica de várias doenças foi associada à desregulação da cascata dos complementos. O sistema dos complementos é atualmente reconhecido como um importante mediador das lesões por transplante. O bloqueio da cascata dos complementos pode surgir como uma opção para melhorar a taxa de sobrevivência dos enxertos e receptores de transplantes renais. Algumas semelhanças patogênicas com a SHUa indicam terapia anti-C5 como opção de tratamento para glomerulopatias C3.¹⁴

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia os efeitos pró-inflamatórios e citolíticos da ativação dos componentes terminais do complemento. O medicamento se liga ao complemento C5, bloqueia a clivagem do C5 para C5b, impede a geração de C5a pró-inflamatório e o potencialmente lítico complexo C5b-9 (ataque a membrana).¹⁻⁴

A terapia anticomplemento com eculizumabe para SHUa conseguiu proporcionar remissão hematológica, promover a estabilização ou melhora da função renal com relato de casos de interrupção de diálise, elevar o número de pacientes com doença livre de eventos de MAT e reduzir mortalidade.^{7,11,13} As reações adversas mais frequentemente relatadas com este tratamento foram cefaleia, hipertensão, tosse, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato urinário, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, anemia e leucopenia.^{8,11} O tratamento com eculizumabe eleva o risco de infecções meningocócicas e a vacinação contra *Neisseria meningitidis* deve ser feita no mínimo duas semanas antes do início do tratamento. Os pacientes normalmente necessitam prontamente de terapia e podem precisar de duas semanas de antibioticoterapia.^{8,11} A duração ótima do tratamento de longo prazo com eculizumabe ainda não foi definida.^{7,8,10} A elevadíssima probabilidade de SHUa nesse caso, mesmo sem os laudos dos exames genéticos, nos orientam a iniciar o eculizumabe como tratamento de primeira linha sem plasmáferese prévia.¹⁵ A terapia anticomplemento precisa ser iniciada assim que possível para interromper a progressão da MAT e evitar danos irreversíveis aos órgãos do paciente, melhorando, assim, o seu prognóstico.^{4,7,10,15}

Em conclusão, o eculizumabe claramente modificou o curso clínico da patologia, com melhora das disfunções hematológicas e renais, sem efeitos adversos graves. A terapia anticomplemento foi um marco no manejo da SHUa e mais estudos devem ser realizados com eculizumabe como tratamento inicial para SHUa.

REFERÊNCIAS

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654-66. PMID: 25119611 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1312353>
2. Barbour T, Johnson S, Cohn S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2673-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs279>
3. Tsai HM. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev* 2014;28:187-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2014.08.004>

4. Thajudeen B, Sussman A, Bracamonte E. A case of atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Case Rep Nephrol Urol* 2013;3:139-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000357520>
5. Nguyen MH, Mathew JJ, Denunzio TM, Carmichael MG. Diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and response to eculizumab therapy. *Hawaii J Med Public Health* 2014;73:22-4. PMID: 25285252
6. Tschumi S, Gugger M, Bucher BS, Riedl M, Simonetti GD. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: long-term clinical course and histological findings. *Pediatr Nephrol* 2011;26:2085-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1989-4>
7. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy: eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome: what next? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(9):495-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.150>
8. Nayer A, Asif A. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: A Clinical Review. *Am J Ther*. 2014. [Epub ahead of print]
9. Vaisbich MH, Henriques LS, Watanabe A, Pereira LM, Metran CC, Malheiros DA, et al. Uso do eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica - relato de caso e revisão da literatura. *J Bras Nefrol* 2013;35:237-41. DOI:<http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130037>
10. Cataland SR, Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev* 2014;28:67-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.01.003>
11. Kaplan BS, Ruebner RL, Spinale JM, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2014;3:34-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2014.01001>
12. Vaisbich MH. Hemolytic-Uremic Syndrome in childhood. *J Bras Nefrol* 2014;36:208-20. DOI:<http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140032>
13. Verhave JC, Wetzels JF, van de Kar NC. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:iv131-41.
14. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Complement involvement in kidney diseases: From physiopathology to therapeutical targeting. *World J Nephrol* 2015;4:169-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v4.i2.169>
15. Christmann M, Hansen M, Bergmann C, Schwabe D, Brand J, Schneider W. Eculizumab as first-line therapy for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2014;133:e1759-63. PMID: 24843059 DOI:<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1787>