

# Síndrome Hemolítica-Urémica Mediada por Complemento: A Propósito de um Caso Clínico

## Hemolytic-Uremic Syndrome Mediated by Complement: A Case Report

Inês de Albuquerque Monteiro<sup>1</sup> , Pedro Fernandes Moura<sup>1</sup> , Filipa Pinho<sup>2</sup> , Rita Gonçalves Pinto<sup>3</sup> ,  
Pedro Silveira<sup>2</sup> 

### Resumo:

A síndrome hemolítica-urémica mediada por complemento (SHUc) é uma síndrome rara, que atinge predominantemente crianças e jovens adultos e surge por defeitos na regulação da cascata do complemento. Apresentamos o caso de uma doente que se apresenta com quadro de náuseas, vômitos, dor abdominal difusa, dejeções e colúria com três dias de evolução. Analiticamente com sinais de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal, foi internada para estudo. Inicialmente sob terapêutica com permuta plasmática e corticoterapia, sem melhoria clínica ou analítica. Após estudo exaustivo, e excluídos diagnósticos mais prováveis, assumido diagnóstico de SHUc tendo iniciado terapêutica dirigida com eculizumab com recuperação sustentada.

**Palavras-chave:** Ativação do Complemento; Inativadores do Complemento/uso terapêutico; Proteínas do Sistema Complemento; Síndrome Hemolítica-Urémica Atípica.

### Abstract:

Complement-mediated hemolytic uremic syndrome (cHUS) is a rare syndrome that predominantly affects children and young adults and arises from defects in the regulation of the complement cascade. We present the case of a patient who presented with a clinical picture of nausea, vomiting, diffuse abdominal pain, diarrhea, and dark urine with three days of evolution. Analytically, there were signs of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal injury, and the patient was admitted for study. Initially treated with plasmapheresis and corticosteroids, without clinical or analytical improvement. After an exhaustive study, and with more likely diagnoses excluded, cHUS was assumed and treatment with eculizumab was initiated with sustained recovery.

**Keywords:** Atypical Hemolytic Uremic Syndrome;

Complement Activation; Complement Inactivating Agents/therapeutic use; Complement System Proteins.

### Introdução

A microangiopatia trombótica é uma lesão das arteríolas e capilares que leva à trombose intraluminal, podendo evoluir com obstrução parcial ou total da microvasculatura. Clinicamente, apresenta-se com trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. Este grupo de patologias tem como as suas duas principais entidades, a púrpura trombocitopénica trombótica (caracterizada pela deficiência na atividade da ADAMTS13) e a síndrome hemolítica-urémica típica (SHUt), seguindo-se as menos frequentes SHU mediada pelo complemento (SHUc), microangiopatia mediado por fármacos, por alterações na coagulação e no metabolismo, entre outras.<sup>1,2</sup>

A SHUt e a SHUc apresentam por sua vez características distintas e que levam a diferentes orientações terapêuticas. A SHUt, o mais comum, causado pela toxina *Shiga* secreta pela *Escherichia coli* (cujo serotipo mais comum é *E. coli* O157:H7) e a SHUc, mais rara (2/1 000 000 adultos na Europa), que pode ocorrer em qualquer idade sendo mais comum em crianças e jovens adultos, pode ser esporádica ou familiar (em menos de 20% dos casos) e que é causada por defeitos na regulação da cascata do complemento com subsequente ativação descontrolada da via alternativa.<sup>3,4</sup> No entanto estas alterações não estão sempre presentes.

Estão descritos vários *triggers* para o aparecimento da SHUc, tais como: infeções pelo vírus da imunodeficiência humana, infeções bacterianas por *Mycoplasma pneumoniae* e *Streptococcus pneumoniae*, gravidez, neoplasia, fármacos como tacrolimus, ciclosporina, cisplatina, clopidogrel, entre outros.<sup>1,3</sup> Tratando-se de causas menos frequentes, estes *triggers* podem também apresentar-se como causas secundárias de anemia hemolítica microangiopática.<sup>3</sup> A apresentação clássica destas síndromes inclui anemia hemolítica, teste Coombs negativo, trombocitopenia e lesão renal aguda. Estão descritas manifestações extra-renais em 20%-30% dos doentes, maioritariamente do trato digestivo (25%), sistema neurológico, cardiopulmonar e oftalmológico.<sup>1,3</sup> A abordagem terapêutica nesta patologia foi durante

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Médio Ave, Vila Nova de Famalicão, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Medicina Interna, Hospital de Braga, Braga, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspm.1927>

muitos anos a permuta plasmática. Atualmente dispomos do eculizumab, anticorpo monoclonal com afinidade para C5, dirigindo o tratamento com o bloqueio da microangiopatia trombótica mediada pelo complemento.<sup>2,5,6</sup> O prognóstico na era prévia ao surgimento do eculizumab, era desfavorável em cerca de 50% dos casos, com evolução para doença renal terminal (DRT) e apresentava uma mortalidade de 25% em fase aguda.<sup>5</sup>

## Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma doente de 59 anos, nacionalidade americana e com antecedentes de asma na infância, mononucleose infecciosa aos 16 anos, meningite vírica aos 22 anos e neoplasia do ovário submetida a hysterectomia e ooforectomia aos 46 anos.

A doente recorreu ao serviço de urgência por quadro de náuseas, vômitos, dor abdominal difusa, dejeções líquidas com muco (mais de 5 dejeções diárias com pequena quantidade de sangue associado) e colúria com 3 dias de evolução. Ao exame objetivo apresentava pele e mucosas ictéricas, TA 115/65 mmHg, FC 65 bpm, temperatura 36,8°C, saturações periféricas de 97% em ar ambiente, dor abdominal difusa à palpação, sem organomegalias palpáveis e exame neurológico sem alterações. Do estudo realizado salienta-se bicitopenia (anemia normocítica normocrômica com hemoglobina 8,3 g/dL e trombocitopenia 8000/uL), lesão renal aguda KDIGO 2 (creatinina 1,52 g/dL; ureia 74 g/dL) e hiperbilirrubinemia 9,5 mg/dL à custa da bilirrubina indireta, lactato desidrogenase 1430 U/L, haptoglobina <30 md/dL, exame sumário de urina com hematoproteinúria, teste de Coombs negativo e esfregaço sangue periférico com esquizócitos.

Realizou ecografia abdominal que excluiu alterações de relevo. A abordagem terapêutica inicial incluiu a transfusão de um pool de plaquetas, a administração de 500 mg de metilprednisolona, sendo posteriormente admitida no Serviço de Medicina Intensiva nível II (SMI) pela necessidade de realização de permuta plasmática.

À admissão no SMI a doente apresentava-se com *Coma Glasgow Scale* de 15, estável do ponto de vista tensional, sem necessidade de oxigénio suplementar e apirética, mucosas francamente ictéricas, com persistência das dejeções e da colúria.

Ao longo do internamento e tendo em conta a clínica e alterações analíticas apresentadas consideraram-se várias hipóteses diagnósticas, nomeadamente PTT, SHUt, doença infecciosa (viagem transatlântica recente e residência em local com vários lagos e águas paradas), doença neoplásica com síndrome neoplásica associada (pelos antecedentes de neoplasia e idade) e SHUC.

Apresenta-se na Tabela 1 os exames complementares de diagnóstico realizados para estudo etiológico.

Dada a forte suspeita inicial de PTT, realizou uma sessão de permuta plasmática (com plasma fresco) por dia, perfazendo um total de seis sessões, com melhoria da função renal, mas persistência de anemia e trombocitopenia (Tabela 2). Fez 3 pulsos de 500 mg de metilprednisolona e posteriormente prednisolona 1 mg/kg/dia. A doente teve necessidade de suporte transfusional após três das seis sessões de permuta plasmática, por agravamento da anemia (Hb < 7 g/dL). Dada a evolução paulatina com a permuta plasmática, os resultados negativos de *E. coli* e toxina *Shiga* e a atividade normal da ADAMTS13, tornou-se premente considerar outros

**Tabela 1:** Estudo etiológico realizado no serviço de medicina intensiva.

Serologias infecciosas	Anti-HBs e anti-HBc positivos; ag HBs negativo, DNA HBV negativo; Imunidade para EBV, parvovírus, herpes <i>simplex</i> 1 e 2 negativo, VIH negativo HCV não reativo   Contacto prévio com CMV, <i>Rickettsias</i> Antigenúria <i>Pneumococcus</i> negativa Wright e Widal negativos, <i>Leptospira</i> e <i>Aspergillus</i> negativo
Auto-imunidade	Anti-HBs e anti-HBc positivos; ag HBs negativo, DNA HBV negativo; Imunidade para EBV, parvovírus, herpes <i>simplex</i> 1 e 2 negativo, VIH negativo HCV não reativo   Contacto prévio com CMV, <i>Rickettsias</i> Antigenúria <i>Pneumococcus</i> negativa Wright e Widal negativos, <i>Leptospira</i> e <i>Aspergillus</i> negativo
Estudo imunoenzimático	Atividade ADAMTS13 normal
Microbiológicos	Hemoculturas negativas Micobacteriológico fezes e parasitológico negativo <i>E. Coli</i> , <i>Salmonela</i> e <i>Shigela</i> nas fezes negativos
Urina	Urina 24 horas: proteínas 3,28 g
Imagiologia	TC-TAP: diminuto nódulo hipodenso hipocaptante inespecífico de 6 mm no segmento VII. Edema dos espaços peri-portais.

**Tabela 2:** Evolução analítica ao longo do internamento com permuta plasmática e eculizumab.

	D0	D1*	D3	D7†	D9‡	D12	D14	D16§
Hemoglobina (g/dL)	8,3	7,9	6,4	8,3	8,0	6,8	8,2	8,7
Plaquetas (/uL)	8000	11 000	24 000	7000	104 000	228 000	332 000	353 000
Creatinina (mg/dL)	1,78	1,35	1,44	1,05	1	0,93	0,9	0,8
Ureia (mg/dL)	87	94	114	92	55	38	36	43
LDH (U/L)	1430	843	1072	463	502	465	431	369
Bilirrubina total (mg/dL)	9,5	8,04	5,06	2,58	2,11	1,71	1,46	1,59

\* - 1ª sessão de permuta plasmática; † - 6ª sessão de permuta plasmática; ‡ - 1ª toma de eculizumab; § - 2ª toma de eculizumab

diagnósticos, nomeadamente a SHUc, tendo-se solicitado a autorização para administração de eculizumab.

Ao nono dia de internamento (data em que foi disponibilizado o fármaco, após aprovação pela farmácia hospitalar) realiza primeira toma de eculizumab (900 mg), num esquema de quatro tomas programadas, com melhoria franca da anemia e trombocitopenia e recuperação da função renal (Tabela 2). Administrada vacina meningocócica e pneumocócica e iniciada profilaxia com ciprofloxacina 500 mg 1/dia durante duas semanas e cotrimoxazol 960 mg 3/semana, de acordo com recomendações.

Durante o internamento no SMI, a doente não desenvolveu falência respiratória ou cardiovascular, nem houve necessidade de suporte ventilatório ou hemodinâmico.

A doente foi posteriormente transferida para a enfermaria, mantendo boa evolução clínica, com consolidação da recuperação da função renal e resolução da trombocitopenia e anemia. À data da alta, foi conhecido o estudo genético do complemento que não identificou mutações nem polimorfismos de risco, mantendo-se, no entanto, a indicação de realização em hospital de dia da quarta toma de eculizumab.

## Discussão

A SHUc, apesar de raro, deve ser um diagnóstico a considerar num adulto ou criança com um quadro de microangiopatia trombótica, com doseamento normal de ADAMTS13 e pesquisa de toxina *Shiga* negativa.

A clínica apresentada à admissão pela doente levou-nos à primeira hipótese diagnóstica de PTT, tendo a abordagem terapêutica inicial sido dirigida nesse sentido. Com a evolução clínica, analítica e com o surgimento dos resultados laboratoriais, as principais causas foram sendo descartadas (nomeadamente PTT e SHUc), levando os autores, após revisão exaustiva, a considerar a hipótese de SHUc.

O *gold-standard* do tratamento da SHUc é o eculizumab que deverá ser iniciado nas primeiras 24 a 48 horas da doença, o que nem sempre é possível devido à burocracia envolvida na aprovação deste fármaco.<sup>2,7</sup> No caso da

doente apresentada entre a solicitação do fármaco à comissão de farmácia hospitalar, a aprovação pela administração hospitalar e a disponibilização do mesmo pela farmacêutica, passaram sete dias o que implicou a manutenção de sessões de permuta plasmática, como única forma terapêutica disponível.

Dada a gravidade clínica e analítica apresentada pelos doentes, na maioria dos casos impõe-se o início de tratamento com permuta plasmática, uma vez que se torna a solução terapêutica mais acessível e disponível no imediato (apenas com a única condicionante da transferência da doente para um centro hospitalar terciário). Ao contrário do eculizumab a resposta à permuta plasmática é habitualmente limitada.<sup>1,3,5</sup> No caso descrito, e contrariamente ao expectável numa fase inicial houve uma melhoria clínica e analítica com esta técnica, no entanto com o início do eculizumab observamos uma melhoria significativa dos valores de hemoglobina, plaquetas, função renal e LDH, o que se encontra em concordância com a literatura, uma vez que esta prevê recuperação quase total.<sup>1,2,5,8</sup>

Relativamente ao estudo genético do complemento, neste caso não foram identificadas mutações ou polimorfismos, como é descrito em até 50% dos casos.<sup>4</sup> Este achado levanta a questão da permanência ou suspensão do eculizumab.<sup>1,5,8</sup> Pela gravidade do quadro clínico e ausência de melhoria substancial, com o intuito de evitar a recidiva, mantiveram-se a quarta e quinta semanas de tratamento com 900 e 1200 mg de eculizumab respetivamente.

Com este caso os autores pretendem sensibilizar a comunidade clínica para a presença desta doença, que apesar de rara, apresenta elevada morbi-mortalidade e exige uma gestão clínica e terapêutica complexas. Na suspeita de PTT, pela gravidade do quadro clínico, a prioridade passará pelo início da terapêutica com permuta plasmática. A não resposta favorável fez questionar o diagnóstico e adequar a terapêutica com a utilização do eculizumab que, apesar de dever ser iniciada nas primeiras 48 horas tem um tempo de disponibilização mais prolongado. Para os doentes em que

não é identificada qualquer mutação ou polimorfismo, são necessários mais estudos que apoiem a decisão terapêutica mais adequada, nomeadamente a duração, periodicidade ou suspensão do tratamento. ■

### Apresentações Prévias

Este trabalho foi apresentado sob a forma de poster no 29º Congresso Nacional de Medicina Interna, organizado pela Sociedade Portuguesa de Medicina Interna e decorreu entre 4 e 7 de maio de 2023 no Porto.

### Declaração de Contribuição

IAM – Acompanhamento clínico, redação do manuscrito, pesquisa bibliográfica e aprovação final do artigo.

PFM, RGP – Acompanhamento clínico e pesquisa bibliográfica

FP - Acompanhamento clínico, revisão crítica e aprovação final do artigo

PS – Acompanhamento clínico e revisão crítica do artigo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

### Contributorship Statement

IAM - Clinical follow-up, writing of the manuscript, bibliographical research and final approval of the article.

PFM, RGP - Clinical follow-up and bibliographic research

FP - Clinical follow-up, critical revision and final approval of the article

PS - Clinical follow-up and critical review of the article

All authors approved the final draft.

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY- commercial re-use.

### Correspondence / Correspondência:

Inês Albuquerque Monteiro - ialbmonteiro@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Médio Ave, Vila Nova de Famalicão, Portugal

Rua Cupertino de Miranda s/n, 4761-917 – Vila Nova de Famalicão

Recebido / Received: 2023/05/24

Aceite / Accepted: 2023/09/15

Publicado / Published: 2024/03/20

### REFERÊNCIAS

1. 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;32:211-32
2. Reis S, Ramos D, Cordinhã C, Gomes C. Desafios diagnósticos e terapêuticos na síndrome hemolítico-urémica atípica: relato de caso. *Acta Med Port.* 2019;32:673-5. doi: 10.20344/amp.10021.
3. Manrique-Caballero CL, Peerapornratana S, Forneck C, Del Rio-Pertuz G, Gomez Danies H, Kellum JA. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. *Crit Care Clin.* 2020;36:333-56. doi: 10.1016/j.ccc.2019.11.004.
4. Fremeaux-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;8:554-62. doi: 10.2215/CJN.04760512.
5. Santos MS, Ventura S, Alves A, Cabral R, Henriques M. The Importance of Eculizumab in the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Cureus.* 2022;14:e25743. doi: 10.7759/cureus.25743.
6. Córdoba JMCAABEEMGMPRTVVRd. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología.* 2015; 35:421-47. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005
7. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:99-110. doi: 10.5551/jat.RV17026.
8. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, Fehrman I, Hadaya K, Gasteyer C, et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2017;10:310-9. doi: 10.1093/cjkj/sfw115.