



NOTAS CLÍNICAS

Claves diagnósticas en el síndrome hemolítico urémico atípico: a propósito de un caso

Diagnostic clues in atypical hemolytic uremic syndrome: a case report

M. Luquin Irigoyen, C. Armendariz Brugos, M. Vallejo Ruiz

RESUMEN

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es una entidad clínica caracterizada por anemia hemolítica no inmune, trombopenia y fallo renal, en la que las lesiones están mediadas por un proceso de microangiopatía trombótica (MAT) sistémica. Es una patología rara y cuyo origen es una desregulación del sistema del complemento debido a mutaciones en genes del mismo que llevan a una activación incontrolada de C5 y la formación del complejo de ataque de membrana. Su correcto diagnóstico permite prescribir el tratamiento basado en Eculizumab, inhibidor de C5.

Se presenta el caso clínico de una paciente gestante con SHUa, con el objetivo de destacar la importancia del diagnóstico diferencial precoz para el establecimiento temprano de un tratamiento efectivo de esta patología. Se actualiza la fisiopatología, diagnóstico y estudio genético, así como el manejo terapéutico del SHUa.

Palabras clave. Síndrome hemolítico urémico atípico. Anemia hemolítica microangiopática. Vía alternativa del complemento. Proteínas del sistema del complemento. Eculizumab.

ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a clinical entity characterized by non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure, in which lesions are mediated by a systemic thrombotic microangiopathy. It is a rare pathology whose origin is a complement system deregulation due to mutations in its genes that lead to uncontrolled activation of C5 and the formation of the membrane attack complex. Its correct diagnosis allows us to prescribe the treatment based on Eculizumab, a C5 inhibitor.

We report the case of a pregnant patient with aHUS, with the aim of highlighting the importance of early differential diagnosis to establish an early and effective treatment of this pathology. The pathophysiology, diagnosis and genetic study are updated, as well as the therapeutic management of aHUS.

Keywords. Atypical hemolytic-uremic syndrome. Microangiopathic hemolytic anemia. Complement pathway alternative. Complement System Proteins. Eculizumab.

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona. España.

Correspondencia:
Miren Vallejo Ruiz
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario de Navarra
C/Irunlarrea, 3
31007 Pamplona
España
E-mail: miren.vallejo.ruiz@navarra.es

Recibido: 15/05/2022 • Revisado: 20/06/2022 • Aceptado: 18/07/2022



© 2022 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo licencia Creative Commons Atribución-Compartirigual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una microangiopatía trombótica (MAT) sistémica que produce engrosamiento e inflamación de la pared vascular, trombosis y obstrucción de la luz, afectando preferentemente a los vasos renales. Se caracteriza por la tríada clásica: anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Aproximadamente el 90% de los casos de SHU es causado por *Escherichia coli* productora de toxina *Shiga* (O157:H7, O111:H8, O103:H2, O104:H4), que ocasiona el SHU típico (SHU-ECTS)¹. El 10% restante de los casos corresponden a SHU atípico (SHUa), una variante de peor pronóstico y elevada morbi-mortalidad, consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento que conduce al desarrollo de daño endotelial y MAT sistémica.

En Estados Unidos se estima que el SHUa tiene una incidencia anual de 1-2 casos/millón de habitantes. Esta patología afecta mayoritariamente a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad y ante diversos desencadenantes como el embarazo². De aparición abrupta, la mitad de los pacientes presentan evolución a fracaso renal terminal en los primeros doce meses, aunque los resultados varían en función del tipo de alteración. Distintas causas, tanto genéticas como adquiridas, pueden desencadenar el proceso de MAT que caracteriza el SHUa³. Se han identificado mutaciones en genes del sistema del complemento que explicarían aproximadamente el 70% de los casos de esta patología⁴, y que han permitido determinar que esta se produce como consecuencia de la deficiente regulación de la activación del complemento que lleva al daño endotelial mediado por la activación de C5 y de la vía terminal del complemento.

A continuación, se expone el caso clínico de una paciente gestante con SHUa, con el fin de describir el proceso diagnóstico y recalcar la utilidad del perfil genético para el correcto enfoque de la patología.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 37 años de edad, primigesta, en la semana 38 de gestación que acudió para valoración de hipertensión arterial gestacional (tensión arterial, TA, en torno a 160/100 mm Hg en con-

trol prenatal) y con cefalea, sin otra clínica asociada. La paciente carecía de antecedentes de interés. Tras valoración clínica y analítica, se decidió su ingreso para facilitar el manejo de las cifras de TA con inicio de medicación antihipertensiva con alfa-metildopa.

A las 48 horas, tras fracasar en la inducción del parto, se realizó a la paciente una cesárea segmentaria transversa baja que transcurrió sin incidencias y se pautó amlodipino en función de las cifras tensionales. En la analítica de ingreso se observaron varios parámetros fuera de los valores de referencia (VR): 1,1 mg/dL de creatinina (VR: 0,4-1), 953 UI/L de lactato deshidrogenasa (LDH) (VR: 133-268), presencia en sangre periférica de 1-3 esquistocitos/campo microscópico de gran aumento (cga) y hapto globina < 5,83 mg/dL (VR: 70-220). Ante estos valores analíticos, se sospechó síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), complicación multisistémica del embarazo que representa una forma grave de preeclampsia⁵, por lo que la paciente recibió tratamiento con dexametasona 10 mg/12h.

A pesar del tratamiento instaurado, a las 48 horas del parto la paciente mostró un deterioro del estado general, por lo que ingresó en UCI con un cuadro de MAT persistiendo cifras elevadas de TA en tratamiento con sulfato de magnesio y labetalol. La analítica realizada en UCI mostró un deterioro de la función renal (creatinina de 2,2 mg/dL) y un cuadro hemolítico agudo con descenso de la cifra de plaquetas ($21 \times 10^9/L$; VR: $150-450 \times 10^9/L$), aumento del número de esquistocitos (8-10/cga), y con datos de hemólisis (Coombs directo e indirecto negativos, y bilirrubina aumentada (2,98 mg/dL; VR: 0-1,2 mg/dL). Mientras que el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada fueron normales, el Dímero D estaba elevado (3,880 mg/mL; VR: 150-500). Además, se confirmaron cifras normales del enzima ADAMTS 13 (>90%; VR: 90-110), y se descarta la presencia de infección por *E. coli* productor de toxina *Shiga* tras realizar cultivo de muestra fecal, incluyendo medio MacConkey con sorbitol para *E. coli* O157:H7.

Ante la mala evolución clínica de la paciente se solicitó interconsulta a Hematología, que sospechó la presencia de un cuadro hemolítico agudo con origen en la vía del complemento. Por ello se amplió el análisis inmunológico, con valores disminuidos de C3 (87,30 mg/dL; VR: 90-180) y de actividad total del complemento (CH50) (<13 U/mL; VR: 42-95 U/mL), y valores normales de C4 (15,50 mg/dL; VR: 14-60), factor H (FH) en plasma (25,00 mg/dL; VR: 12-56), factor I (FI) en plasma (96,54%; VR: 71-115%) y MCP (*membrane cofactor protein*) en leucocitos polimorfonucleares (95%; VR: 70-109); los anticuerpos anti-FH y el ensayo de alteración funcional del FH fueron negativos.

Para completar el diagnóstico de MAT tras embarazo, en el contexto de un SHUa, se solicitó un estudio anatómopatológico y un estudio genético molecular en sangre. El estudio por inmunofluorescencia de la biopsia

renal mostró la presencia de depósitos granulares de C3, predominantemente en la membrana basal, así como en la pared de algunos vasos. El estudio genético detectó una mutación en heterocigosis en el exón 4 del gen C3

(c.481C>T) y que la paciente portaba los haplotipos de riesgo en los genes *CFH* (en homocigosis) y *MCP* (en heterocigosis) (Tabla 1). Ante este resultado, el diagnóstico definitivo fue SHUa.

Tabla 1. Análisis genético solicitado a la paciente

Técnica	Resultado
Estudio mutaciones mediante NGS	
C3	c.481C>T, p.Arg161Trp en heterocigosis
CFH	No se detectan
CFHR1	No se detectan
CFGR2	No se detectan
CFHR3	No se detectan
CFHR4	No se detectan
CFHR5	No se detectan
ADAMTS13	No se detectan
CFI	No se detectan
MCP (CD46)	No se detectan
CFB	No se detectan
THBD	No se detectan
DGKE	No se detectan
CFP	No se detectan
Estudio de polimorfismos por NGS	
Haplotipo de riesgo en CFH	Portadora en homocigosis
Haplotipo de riesgo en MCP	Portadora en heterocigosis
Reordenamiento CFH-CFHRs mediante MLPA	Normal
CNV por NGS	Normal

NGS: *next-generation sequencing*; CFH: gen del factor H del complemento; CFHR: gen de la proteína relacionada con el factor H; CFI: gen del factor I del complemento; MCP: gen de la proteína cofactor de membrana; CFB: gen del factor B del complemento; THBD: gen de la trombomodulina; Anti-FH: anticuerpos anti factor H del complemento; DGKE: gen de diacylglycerol quinasa épsilon; CFP: gen de la properdina del complemento; MLPA: *multiplex ligation-dependent probe amplification*; CNV: *copy number variants*.

En ese momento, se amplió el estudio genético molecular a sus familiares mediante secuenciación de la región codificante del exón 4 del gen C3, detectando que el padre era portador del cambio c.481C>T, p.Arg161Trp en C3. Además, una de sus hermanas también era portadora de la mutación descrita en el gen C3 y portadora del haplotipo de riesgo para *CFH* y *MCP* en heterocigosis.

La paciente recibió tres sesiones de plasmaféresis seguidas de tratamiento con eculizumab (Soliris®; Alexion Pharmaceuticals, Connecticut, EEUU), inhibidor de C5. Tras la instauración de dichos tratamientos, presentó progresivamente una mejoría clínica y analítica que permitió el alta de la paciente. Tras seis años de tratamiento, la paciente actualmente permanece en remisión y el seguimiento se lleva a cabo monitorizando los niveles de C3, C4, C5, C9 y CH50.

DISCUSIÓN

El SHUa es una entidad rara de origen genético y de mal pronóstico en la que la MAT es consecuencia del daño producido en la microvasculatura renal y de otros órganos por una desregulación de la actividad del sistema del complemento. Se trata de una emergencia hematológica que requiere una intervención urgente. Uno de los principales desencadenantes de esta patología es el embarazo, puede identificarse en uno de cada 25.000 embarazos, y en el 75% de los casos sobreviene durante el puerperio⁶. El inicio de la clínica suele ser abrupto, aunque en un 20% de los pacientes puede ser progresivo, con anemia subclínica, trombopenia fluc-

tuante y función renal conservada. Como ocurrió en la paciente descrita, la aparición de episodios de HTA por sobrecarga de volumen o por lesión vascular es frecuente en esta patología.

No existe una prueba definitiva para establecer el diagnóstico de SHUa, por lo que se considera un diagnóstico de exclusión. La analítica de los pacientes con MAT mostrará presencia de trombocitopenia moderada, anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos en sangre periférica, aumento de LDH y bilirrubina, test de Coombs directo negativo y haptoglobina indetectable) y fallo renal agudo. Ante estos hallazgos compatibles con MAT, que observamos en el momento del ingreso de la paciente, primeramente deben descartarse otras causas frecuentes que se manifiestan como SHU: drogas, neoplasias, infecciones y, principalmente, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y SHU-ECTS⁷.

La PTT se produce por una deficiencia en la actividad de la metaloproteasa ADAMTS 13 (niveles

<5-10%)⁸, por lo que su diagnóstico se excluyó en este caso tras la observación de niveles normales de ADAMTS 13 en plasma. El diagnóstico de SHU-ECTS se descartó tras la negatividad del cultivo frente a *E. coli* y la ausencia de la toxina *Shiga*. Otra patología a descartar en pacientes embarazadas es el síndrome de HELLP, que tiene su origen en un desarrollo y función placentaria defectuosos que provocan isquemia placentaria y estrés oxidativo, alterando la liberación y metabolismo de sustancias como óxido nítrico, prostaglandinas y endotelina⁵. En este caso, había signos compatibles con el síndrome de HELLP, pero el empeoramiento gradual de la paciente tras el parto hizo pensar en otra etiología.

Una vez descartadas dichas patologías, el diagnóstico debe enfocarse hacia un estudio detallado de la vía del complemento (Fig. 1) que determine los niveles tanto de C3, C4, CH50 como de FH, FI, MCP y anticuerpos anti-FH.

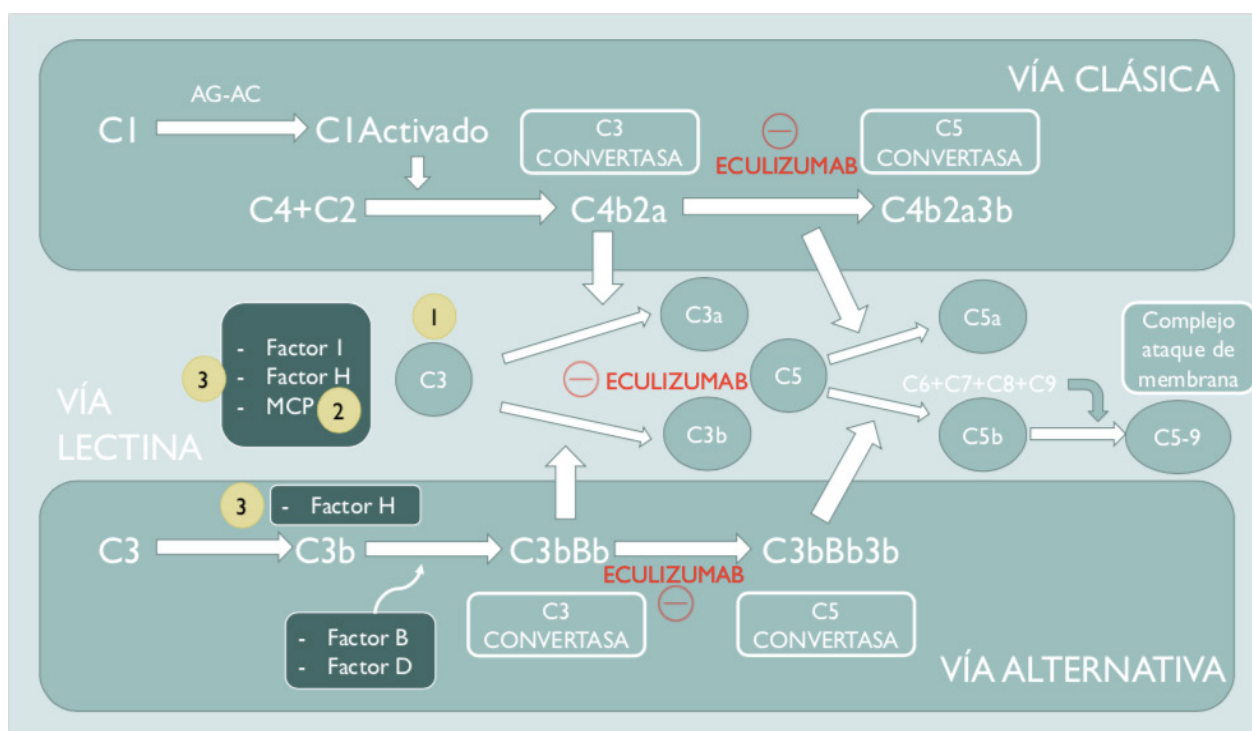


Figura 1. Cascada del complemento. La activación del sistema del complemento por cualquiera de sus tres vías (clásica, de las lectinas y alternativa) conduce a la formación de complejos proteicos con actividad proteasa (C3-convertasas) cuya función es escindir la proteína C3 dando lugar a C3b, capaz de unirse a patógenos y restos celulares (encargados de activar el sistema del complemento). El depósito de C3b promueve la formación del complejo C5-9, llamado *complejo ataque de membrana* que finaliza con la lisis celular. La activación del complemento está regulada a su vez por un conjunto de genes que codifican inhibidores de la vía alternativa, como el factor H y factor I (plasmáticos) y la proteína cofactora de membrana (MCP) en las superficies celulares. Estos reguladores consiguen que la activación no sea excesiva y dañe componentes celulares o tejidos propios. La paciente presenta una mutación en heterocigosis en el exón 4 de C3 (c.481C>T) (1). Además, es portadora de los haplotipos de riesgo en MCP (2) y FH (3). El tratamiento habitual para los individuos que sufren SHUa es eculizumab, que se une al C5 e impide la formación del complejo ataque de membrana.

En el 60-70% de los SHUa primarios es detectable una alteración genética⁴, por lo que el diagnóstico definitivo de SHUa requiere el estudio de mutaciones y polimorfismos en genes que codifican proteínas reguladoras del complemento, principalmente FH, FI, FB y MCP, pero también CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4 y CFHR5⁹. En la Tabla 2 se muestran las principales características clínicas de los pacientes con SHUa asociado a las alteraciones genéticas descritas. Todas estas mutaciones causan desregulación de la vía alternativa del complemento. Mutaciones en *CFH*, *MCP* y *CFI* incapacitan a estas proteínas para realizar su función reguladora, mientras que las mutaciones en *CFB* o *C3* resultan en una C3 convertasa más activa.

En este caso clínico, la paciente muestra una mutación en heterocigosis en el exón 4 del gen que codifica la proteína del complemento C3 (c.481C>T); que provoca el cambio de un aminoácido de arginina a triptófano en la posición 161 de la proteína, p.Arg-161Trp (R161W). Se trata de una mutación por ganancia de función que se asocia exclusivamente con SHUa¹⁰. Este cambio, bien caracterizado funcional-

mente, causa activación incontrolable de C3 convertasa que escinde la proteína C3 (cuyas concentraciones disminuyen durante el cuadro), generando C3b. Esta molécula inicia la activación de C5 que lleva al ensamblaje del complejo de ataque a la membrana y a la lisis celular. Esta mutación por ganancia de función genera que el C3 mutado muestre una menor afinidad por MCP (inhibidor) y una mayor afinidad por el FB (activador de C3 convertasa)¹¹. Todo ello conlleva, en último lugar, a una constante activación de C5 y de la vía terminal del complemento.

Como ya ha sido previamente caracterizado, la presencia de mutaciones en C3 predispone al SHUa. Las mutaciones en C3 son responsables del 2-10% de los casos de SHUa y pueden aparecer a cualquier edad (Tabla 2). En nuestra paciente, el embarazo actúa como factor desencadenante de la activación incontrolable de la vía del complemento a través de la ganancia de función en C3, generando destrucción del endotelio vascular y formación de microtrombos de plaquetas que conducen a la oclusión de los pequeños vasos y generan daño principalmente en los capilares renales.

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con SHUa asociado a alteraciones del complemento^{3,4}

Gen	Edad de aparición	Frecuencia (%)	Riesgo de recaída (%)	Riesgo de muerte/IRCT a 3-5 años	Nivel de C3
CFH	<2 años	20-30	50	50-70	Normal /↓
CFI	<2 años	4-10	10-30	50-60	Normal/↓
MCP	>1 año	5-15	70-90	6-38	Normal/↓
C3	Cualquiera	2-10	50	60-80	↓
CFB	1 mes	1-4	100	50-70	↓
THBD	6 meses	3-5	30	50-60	Normal/↓
Anti-FH	5-13 años	6	40-60	35-60	Normal/↓

IRCT: insuficiencia crónica renal terminal; CFH: gen del factor H del complemento; CFI: gen del factor I del complemento; MCP: gen de la proteína cofactor de membrana; CFB: gen del factor B del complemento; THBD: gen de la trombomodulina; Anti-FH: anticuerpos anti factor H del complemento.

En esta patología, el estudio genético cobra también importancia a la hora de determinar el pronóstico de la misma. Los polimorfismos de riesgo a SHUa en los genes *MCP* y *CFH* aumentan la penetrancia de la enfermedad en portadores de mutaciones y se asocian a una peor evolución¹². Los portadores de ambos polimorfismos en homocigosis son los pacientes que presentan mayor riesgo, seguidos de los homocigotos para un solo polimorfismo y heterocigoto para el otro, como es el caso de la paciente descrita. Por tanto, la paciente es

portadora de una mutación en C3 que, asociada al haplotipo de riesgo en *CFH* (homocigosis) y en *MCP* (heterocigosis), aumenta la penetrancia del SHUa, volviéndose patológica tras un evento inflamatorio que daña el endotelio como el embarazo.

En cuanto al tratamiento del SHUa, la paciente durante su ingreso recibe plasmáferesis, con el objetivo de la depuración de los inhibidores solubles del complemento disfuncionales, así como aporte de proteínas funcionales. Además, recibe Eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que

inhibe la activación del C5, bloqueando la generación de la molécula proinflamatoria C5a y la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-C9) (Figura 1)¹³. Su uso en esta patología ha mejorado en gran medida el pronóstico de esta enfermedad. Una vez instaurado el tratamiento debe hacerse un seguimiento estrecho de la evolución, tanto de la función renal como los niveles de C3, C4, C5 y C9. Estos últimos parámetros son útiles para asegurar la efectividad del fármaco¹⁴.

En conclusión, el SHUa es una entidad rara, urgente y de mal pronóstico cuya correcta caracterización genética es fundamental para un diagnóstico correcto, posee gran valor pronóstico y permite prescribir el tratamiento adecuado disminuyendo así significativamente la morbi-mortalidad atribuible a esta patología. Se incide en la importancia del correcto diagnóstico diferencial con las otras patologías que cursan con episodios de MAT (PTT y SHU clásico), para que, una vez orientado el diagnóstico por exclusión hacia un SHUa, se realice un estudio genético completo. Una vez estabilizada la situación debe hacerse un seguimiento estrecho para evitar posibles crisis de este síndrome.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este estudio.

Agradecimientos

No aplica.

BIBLIOGRAFÍA

- NORIS M, REMUZZI G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902814>.
- TIMMERMANS S, WERION A, SPAANDERMAN M, REUTELINGSPERGER C, DAMOISEAUX J, MORELLE J et al. The natural course of pregnancies in women with primary atypical haemolytic uraemic syndrome and asymptomatic relatives. *Br J Haematol* 2020; 190: 442-449. <https://doi.org/10.1111/bjh.16626>
- CAMPISTOL JM, ARIAS M, ARICETA G, BLASCO M, ESPINOSA L, ESPINOSA M et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2015; 35: 421-447. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>
- 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; 5: 1844-1859. <https://doi.org/10.2215/CJN.02210310>
- PEREIRA-VICTORIO CJ, VÁZQUEZ-MOLINERO A, LI-ZÁN-GARCÍA M, LUIS J, GONZÁLEZ B. Síndrome de HELLP en atención primaria. *Med Gen y Fam* 2016; 5: 83-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgyf.2016.02.002>
- FAKHOURI F, ROUMENINA L, PROVOT F, SALLÉE M, CAILLARD S, COUZI L et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 859-867. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009070706>
- NESTER C, BARBOUR T, RODRIGUEZ DE CORDOBA S, DRAGON-DUREY MA, FREMEAUX-BACCHI V, GOODSHIP T et al. Atypical aHUS: state of the art. *Mol Immunol* 2015; 67: 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.246>
- SHAH N, RUTHERFORD C, MATEVOSYAN K, SHEN YM, SARODE R. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 2013; 163: 514-519. <https://doi.org/10.1111/bjh.12569>
- NORIS M, BRESIN E, MELE C, REMUZZI G, ADAM M, ARDINGER H et al. Genetic atypical hemolytic-uremic syndrome. En: *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, 2021.
- ROUMENINA L, FRIMAT M, MILLER E, PROVOT F, DRAGON-DUREY MA, BORDEREAU P et al. A prevalent C3 mutation in aHUS patients causes a direct C3 convertase gain of function. *Blood* 2012; 119: 4182-4191. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-383281>
- MARTINEZ-BARRICARTE R, MEIKE HEURICH, LÓPEZ-PERROTE A, TORTAJADA A, PINTO S, LÓPEZ-TRASCASA M et al. The molecular and structural bases for the association of complement C3 mutations with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2015; 66: 263-273. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.248>
- BRESIN E, RURALI E, CAPRIOLI J, SANCHEZ-CORRAL P, FREMEAUX-BACCHI V, RODRIGUEZ DE CORDOBA S et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 475-486. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012090884>
- Agencia Europea del Medicamento. Soliris (eculizumab). Ficha técnica. 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_es.pdf
- FAKHOURI F, FILA M, HUMMEL A, RIBES D, SELLIER-LECLERC A, VILLE S et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021; 137: 2438-2449. <http://doi.org/10.1182/blood.2020009280>