

# Síndrome urémico hemolítico atípico por identificación de C3 por estudio genético. Reporte de caso

## Atypical Hemolytic Uremic Syndrome by identification of C3 by genetic study. Case report

Heriberto Sebastián Flores Salazar<sup>1</sup>,

David Cruz Aquino<sup>2</sup>

Mauricio Frías Mendivil<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Pediatría del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Nefrología pediátrica. HIES

<sup>3</sup> Asesor metodológico, Dirección de Enseñanza, Investigación y Calidad. HIES

Responsable de correspondencia: Heriberto Sebastián Flores Salazar. Dirección: M. Martínez Valadez, #77, Col. Los Maestros, CP 45150. Teléfono: 3314489563. Correo electrónico: sebastianfloressalazar@gmail.com

36

### RESUMEN

El Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) es una variante rara de una tromboangiopatía, causada por anormalidades en la vía alterna del complemento. Da como resultado disfunción renal a nivel endotelial, que produce formación de trombos en la microvasculatura. Se considera como SHU atípico, ya que éste no es causado por ninguna de las etiologías comunes del SHU clásico (toxina Shiga producida por *E. coli* 0157:H7 o *S. dysenteriae*). Las alteraciones genéticas o las disrregulaciones adquiridas de la vía alterna del complemento, resultan entre el 40%-60% de las causas de SHUa, lo que sugiere una alta predisposición genética.

**Palabras clave:** Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHUa), C3, estudio genético.

**Fecha de recepción:** 15 de marzo 2023

**Fecha de aceptación:** 31 marzo 2023

### ABSTRACT

The atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) is a rare variant of a TMA caused by an abnormality in alternative complement pathway, resulting in an endothelial dysfunction producing thrombus formation at the level of the microvasculature. It is considered as an atypical HUS since it is not caused by any of the

common etiologies of classic HUS (shiga toxin produced by *E. coli* 0157:H7 or *S. dysenteriae*). The genetic alterations or acquired dysregulations of the alternative complement pathway result in 40%-60% of aHUS causes, suggesting a high genetic predisposition.

**Keywords:** atypical Uremic Hemolytic Syndrome (aUHS), C3, genetic study.

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHUa) se considera una micronangiopatía pero a diferencia del SHU clásico, no es causada por la toxina shiga, propia de distintos agentes. Según la definición actual del SHUa, lo constituye una tríada característica: den anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y falla renal aguda en ausencia de la toxina Shiga.<sup>1</sup> Se ha observado que el SHUa está relacionado con una regulación anormal del complemento, ya sea congénita o adquirida. En cuanto a las anormalidades congénitas, se observaron alteraciones en siete de los componentes del complemento y genes reguladores del complemento (CFH, CFI, CD46, C3, CFB, THBD y DGKE), presencia de autoanticuerpos positivos anti-CFH.<sup>2</sup>

Se ha establecido que hasta 60% de los pacientes con SHUa son portadores de mutaciones en los genes que regulan el complemento, o en los componentes de la C3-convertasa, factor B y C3. Igualmente, las mutaciones en la región C-terminal del factor H del complemento con características del SHUa. Cuando se altera la región FH, disminuye la acción protectora sobre las superficies celulares, por consiguiente, éstas se ven con mayor compromiso al daño producido por la activación del complemento, sin afectarse la regulación del complemento en plasma.<sup>3</sup>

### Caso clínico

Paciente femenino de 4 años, ingresó al Servicio de Urgencias el día 06 de agosto del 2019 con sospecha diagnóstica de probable síndrome urémico hemolítico.

co. Inició el padecimiento tres días previos a su ingreso, con hiporexia e hipertermia no cuantificada, náusea y vómito. Recibió valoración por médico externo, en consultorio anexo a farmacia, quien indicó cefalotina y antipirético sin mejoría clínica. Acudió al Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), donde se realizaron exámenes de laboratorio: destacó hemoglobina en 9.4 g/dL, hematocrito en 27.2%, leucocitos en 8,060 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> a expensas de neutrófilos en 70% y trombocitopenia en 28,000 10<sup>3</sup>/mCL.

A la exploración física en urgencias sobresalió la presencia de petequias en paladar y equimosis en extremidades, sin mostrar alguna otra alteración en la exploración física. La función renal estaba alterada, la creatinina en 1.27 mg/dL, urea 67 mg/dL, COOMBS directo negativo; se observó que el frotis de sangre periférica con anisocitosis, crenocitos, poiquilocitos y esquistocitos. La proteína C reactiva fue positiva al ingreso en 13 ng/ml, sin manejo previo con antibióticos. Se tomaron controles de función renal al día siguiente con disminución en creatinina en 1.02 mg/dL, elevación de la urea en 137 mg/dL y PCT en 9 ng/ml. Se realizó transfusión de dos concentrados plaquetarios y se transfirió al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Continuó manejo en IMSS durante dos años aproximadamente sin especificar tratamiento utilizado.

De nueva cuenta, reingresó al HIES el 11 de agosto del 2021, referida del Hospital General de Ciudad Obregón con hiporexia, vómitos, edema periorbitario, dolor abdominal y hematomas sin causa aparente. Se realizaron exámenes de laboratorio con los siguientes resultados: hemoglobina 6.50 g/dL, hematocrito 19.5%, plaquetas de 278,000 10<sup>3</sup>/mCL, leucocitos 9,210 10<sup>3</sup>/mCL, neutrófilos 4,250 10<sup>3</sup>/mCL, linfocitos de 4,180 10<sup>3</sup>/mCL, reticulocitos 12%, COOMBS directo negati-

vo, TP 12 seg, TTP 25.7 seg, INR 0.88 seg, creatinina 2.33 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 4.1 mEq/L, P 5.4 mg/dL, Ca 8.1 mg/dL, LDH 1530 U/L, proteínas totales 5.1 g/dL, albúmina 3 g/dL, CK 53 U/L, PCT 0.92 ng/ml. EGO con densidad en 1.010 g/ml, leucocitos negativos, nitritos negativos, proteínas 500 mg/dL, eritrocitos 250 RBC/mCL, en sedimento urinario con leucocitos 0-2 x campo, eritrocitos >100 x campo y bacterias escasas. Se clasificó a la paciente con lesión renal aguda AKI II, con TFG de 22 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por Schwartz, sospecha de SHU por anemia hemolítica regenerativa y lesión renal aguda sin trombocitopenia. Se realizaron pruebas de anticuerpos antinucleares y complemento el 18 de agosto de 2021, los cuales fueron negativos con ANA <1:80, complemento C3 en 79 mg/dL, y además se realizó ultrasonido renal y de vías urinarias, el cual encontró solo cambios parenquimatosos.

El mismo día 18 de agosto, se envió a laboratorio privado muestra de heces fecales para identificación de la toxina shiga, con resultado negativo, y una muestra más, se envió para haptoglobina con resultado de 7.4 mg/dL (rango de normalidad en 30-200 mg/dL). El día 20 de agosto de 2021 se solicitaron anticuerpos IgG contra ADAMTS-13, con 12.2 ul/ml, el cual se interpretó como dudoso, actividad ADAMTS-13 en 1.11 ul/ml interpretado en rangos de normalidad. Por la mala evolución clínica de la paciente se decidió realizar biopsia renal.

El reporte de la biopsia renal concluyó que la inmunofluorescencia resultó positiva para C3d en la pared de los vasos sanguíneos. Negativo para IgA, IgG e IgM, igualmente, a nivel histopatológico se observó disminución del espacio de Bowman, acentuación del penacho glomerular, hipercelularidad mesangioendotelial, colapso de las luces capilares glomerulares y duplicación irregular de las membranas celulares glo-

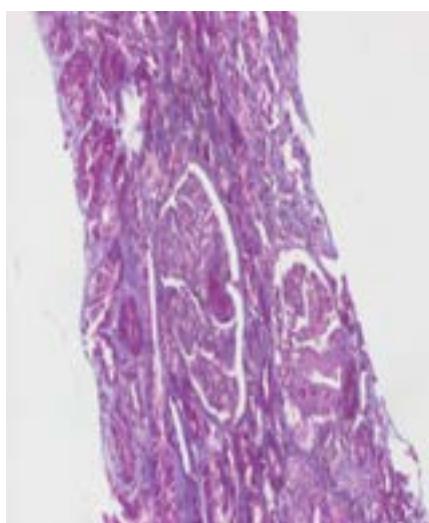


Figura 1. (H-E + PAS 10x)

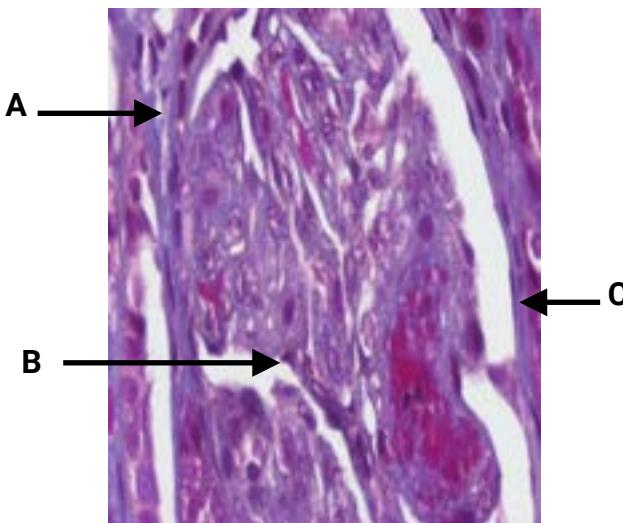


Figura 2. (H-E + PAS 40x)

Hipercelularidad glomerular (A) con colapso de luces capilares e irregularidad mesangial (B) y membranas basales (C).

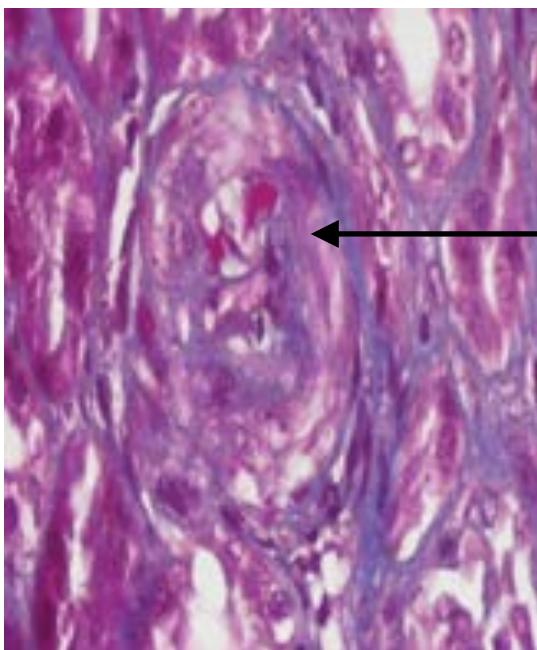


Figura 3. (H-E + PAS 40x)

**A.Trombosis con eritrocitos fragmentados.**

merulares con restos de eritrocitos fragmentados de manera segmentaria a nivel glomerular.

En el tubulointersticio se observan trombos aislados de pequeños vasos sin infiltrado inflamatorio asociado. A nivel tubular, con cambios reactivos y de tipo isquémico del epitelio, pérdida del borde en cepillo y esfascelación de algunas células, con atrofia tubular y fibrosis intersticial leve, sin observarse hipercelularidad extracapilar (medias lunas).

Los resultados de la muestra de sangre que se analizó en laboratorio privado para estudio genético, resultaron positivos para C3 del tipo heterocigoto (variante

c.485C>G, considerada como patogénica), en consecuencia, se integró diagnóstico genético y anatopatológico de SUHa.

En el día 06 de abril de 2022, la paciente presentó recaída, con edema bipalpebral, dolor abdominal difuso, equimosis en extremidades inferiores, se ingresó al Servicio de Urgencias y se transfirió al Servicio de Medicina Interna, ese mismo día se decidió colocar catéter Mahurkar para inicio de plasmaférésis y al día siguiente se ingresó al Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica para iniciar con el manejo previamente mencionado. Se realizó un recambio, administrándose 6 plasmas frescos congelados, sin eventualidades. El día 08 abril de 2022, se suspendió el recambio debido a que la paciente presentó rash y parestesias al inicio del procedimiento, se planteó recambio para el día siguiente. El día 09 de abril de 2022, se realizó segundo recambio con reconstitución de seis plasmas frescos congelados, sin presentar eventualidades. El día 11 abril de 2022, se realizó tercer recambio, sin eventualidades. El día 13 de abril 2022, se realizó recambio de 6 plasmas frescos congelados, sin eventualidades y se realizó el último recambio el día 15 abril 2022, en donde se administró recambio con 7 plasmas frescos congelados sin eventualidades durante el procedimiento. Se completaron los cinco recambios sin complicaciones y se transfirió nuevamente al servicio de medicina interna. El día 16/04/22, se retiraron puntas de catéter Mahurkar, resultó sin desarrollo y se inició manejo de ciclofósfamida 500 mg dosis. El caso se comentó el Servicio de Nefrología Pediátrica y se egresó a paciente el día 17 de abril de 2022, con seguimiento por consulta externa.

**Cuadro 1. Evolución de los valores bioquímicos en la paciente con Síndrome urémico hemolítico atípico (HIES)**

Variable	Año 2022					
	07/04	07/04	09/04	11/04	13/04	15/04
Hemoglobina g/dL	10.2	8.60	9.0	9.0	8.4	8.4
Hematocrito %	30.1	24.9	27.1	26.7	24.1	24.6
Plaquetas103/mcL	118000	109000	125000	242000	322000	407000
Creatinina mg/dL	1.14	0.84	0.72	.0.64	0.49	1.0
BUN mg/dL	33	27	26	25	28	31
Urea mg/dL	70.7	57.8	55.7	53.5	60.6	66.5
Ácido úrico	6.8	6.2	5.8	7.2	6.7	6.8
DHL mg/dL	557	337	313	273	---	---

## DISCUSIÓN

El síndrome urémico hemolítico se caracteriza por presentar anemia hemolítica (hemoglobina <10 g/dL), trombocitopenia (plaquetas <150,000 103/mcL) y lesión renal (nivel de creatinina mayor al límite superior para la edad), secundarios a la toxina shiga; sin embargo, cuando las etiologías más frecuentes asociadas son descartadas se sospecha de un SHUa por alteración del complemento, como causa más común. La presentación clínica suele ser súbita, con palidez, malestar general, hiporexia, vómitos, fatiga, edema y somnolencia, acompañados de la tríada clásica esquistocitos, niveles elevados de DHL son altamente sugestivos de microangiopatía trombótica como origen de la hemólisis.

Se ha observado que pacientes con SHUa tienen niveles disminuidos de C3 en plasma, contando con 4 proteínas reguladoras de la vía alterna del complemento, siendo el factor H (CFH), cofactor de proteínas de membrana (MCP o CD46), factor I (CFI), trombomodulina (THBD) y 2 proteínas de la convertasa-C3 (C3) y el factor B (CFB).<sup>4</sup>

En cuanto al diagnóstico del SHUa, se ha establecido que puede ser mediante la identificación de las variantes patogénicas en uno o más de los genes asociados, la predisposición genética es por herencia de tipo autosómica dominante con penetrancia reducida; es raro que sea del tipo poligénico. Las variantes patogénicas del tipo heterocigótico más comunes se encuentran en los genes del C3, CD46, CFB, CFH, CFHR5, CFI, THBD, entre otros. La variante homocigótica más común es la DGKE.<sup>5</sup>

En cuanto al tratamiento, existe la Terapia Plasmática (TP), que consiste en la infusión de Plasma Fresco Congelado (PFC), éste aporta reguladores de complemento y recambio plasmático, reemplazando el plasma del paciente por PFC y eliminando inhibidores solubles del complemento disfuncionales endógenos, también se eliminan anticuerpos anti-FH y factores inflamatorios y/o trombogénicos que participan en el daño endotelial y en la hiperagregación plaquetaria.

Como parte del tratamiento, se maneja el uso de eculizumab; la bibliografía internacional reporta respuesta de hasta el 64% en la microangiopatía trombótica después de 26 semanas de uso. Muestra mejoría en cuanto a parámetros hematológicos y renales, y disminuye la necesidad de terapia de sustitución renal en 82%. La mejoría es independiente del tipo de mutación que presenta el paciente.<sup>6</sup>

Se ha observado que el pronóstico es malo en los pacientes con mutaciones en FH y C3 durante la presentación clínica del SHUa, con mortalidad o desarrollo de falla renal de hasta 50%-70%, respectivamente; o bien, con 50% de probabilidad de recurrencia.<sup>7</sup>

## REFERENCIAS

1. Raina R, Krishnappa V, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial.* 2019 Feb; 23(1): 4-21.
2. Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al. Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2016 Aug; 20(4): 536-543.
3. Campistol JM. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. SEN. 2015; 35(5): 421-447.
4. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, 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.
5. Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [updated 2021 Sep 23]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. PMID: 20301541.
6. Greenbaum LA, Fila M, Ardiissino G, Al-Akash S, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016 Mar; 89(3): 701-11.
7. Buelna CC, Gálvez AC, Ornelas VA. Síndrome urémico hemolítico atípico. *Med Int Mex.* 2014; 30: 622-28.