

## Case Report

---

Rev Port Nefrol Hipert 2006; 20 (3): 219-225

# Administração profiláctica de plasma no síndrome hemolítico urémico atípico recorrente

Marta Pinto de Almeida\*, Maria do Sameiro Faria\*, Conceição Mota\*, Teresa Costa\*, Elísio Costa\*\*, José Barbot\*\*, Elísio Carvalho Costa\*\*\*, Elói Pereira\*

\* Serviço de Nefrologia. Hospital Maria Pia. Porto

\*\* Serviço de Hematologia. Hospital Maria Pia. Porto

\*\*\* Serviço de Nefrologia. Hospital de São João. Porto

## RESUMO

O síndrome hemolítico urémico (SHU) define-se pela ocorrência simultânea de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. A forma atípica de SHU, ou SHU não associado à toxina *shiga like* (SHU-não-Stx), ocorre em 10% dos casos na criança e apresenta prognóstico reservado.

Os autores apresentam um caso clínico de uma criança com idade actual de cinco anos e oito meses com SHU atípico esporádico, de aparecimento precoce, aos quatro meses de vida, com carácter multirecidivante (seis recidivas). O doseamento sérico do factor H do complemento, a análise molecular dos genes do factor H (SCR 20 — sequenciação, os 19 restantes SCRs e o promotor —

SSCP), e da *membrane cofactor protein* (SCR 1-4, e os 14 exões), a determinação da actividade de ADAMTS 13 e a pesquisa de inibidores foram normais. A biópsia renal revelou lesões glomerulares difusas com tumefecção das células endoteliais e redução dos lúmens capilares. O estudo ultraestrutural evidenciou extensa duplicação das membranas basais das ansas capilares e ausência de depósitos imunes. A doente apresentou boa resposta ao tratamento profiláctico com plasma, efectuado com intervalos de 3 semanas, com ausência de novas recaídas durante os períodos em que efectuou profilaxia (duração total de profilaxia: dois anos e sete meses).

Conclui-se que esta forma de tratamento profiláctico se revelou, neste caso, e até à data, segura e eficaz na prevenção das recorrências, pelo que deve ser tida em consideração no tratamento de casos de SHU com perfil recidivante.

**Palavras-chave:** Síndrome hemolítico urémico.

---

Received for publication: 12/12/2005

Accepted in revised form: 30/06/2006

## SUMMARY

### PROPHYLACTIC PLASMA INFUSION IN ATYPICAL RECURRENT HAEMOLYTIC URAEIC SYNDROME

Haemolytic uraemic syndrome (HUS) is characterized by the simultaneous occurrence of haemolytic anaemia, thrombocytopenia and acute renal failure. The atypical HUS, or non-Shiga toxin-associated HUS (non-stx-HUS) accounts for 10% of all causes of HUS in children and has a poor prognosis.

The authors present a case of an atypical sporadic HUS in a patient presently with five and a half years of age, the onset of which was early in childhood, at four months of age, and with a clinical course with multiple (six) relapsing episodes. The dosage of factor H in the serum, the molecular analysis of factor H (SCR 20, all the other 19 SCRs and the promoter) and *membrane cofactor protein* (SCR 1-4, and all the exons) genes, the dosage of ADAMTS 13 activity and the search of inhibitors were all normal. Renal biopsy showed diffuse glomerular lesions with endothelial cell swelling and capillary lumen reduction. Electron microscopy showed glomerular basal membrane duplication in the capillary loops and absence of immune deposits. The child responded favourably to prophylactic plasma infusion every three weeks, without relapses during periods under prophylactic therapy (for two and a half years).

We conclude that this form of prophylactic treatment has been shown, in this particular case and up to the present moment, to be safe and efficient in preventing recurrences, so it may be considered a therapeutic option in HUS with recurrent clinical course.

**Key words:** Haemolytic uraemic syndrome.

## INTRODUÇÃO

O síndrome hemolítico urémico (SHU) é uma microangiopatia trombótica que se define pela ocorrência simultânea de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal aguda<sup>1,2</sup>.

O SHU típico é a forma mais frequente de SHU nas crianças, sendo responsável por cerca de 90% de todos os casos. Associa-se a infecção por bactérias produtoras de toxina *shiga* ou *shiga like* (Stx), frequentemente a *Escherichia coli* com serotipo O157:H7. Em 75% das situações segue-se a um pródromo de diarreia (D+SHU). É habitualmente auto-limitado e não recorrente, apesar de 12% dos casos evoluírem para a morte ou para a insuficiência renal crónica terminal (IRCT)<sup>2-7</sup>.

O SHU atípico ou SHU não associado à toxina *shiga like* (SHU-não-Stx) inclui um grupo heterogéneo de doentes nos quais foi excluída uma infecção por uma bactéria produtora de Stx<sup>6</sup>. Esta forma de apresentação é mais rara ocorrendo em 10% das crianças com SHU, e caracteristicamente não se associa a diarreia (D-SHU), embora esta possa ocorrer<sup>7-9</sup>. O SHU atípico pode ser esporádico ou familiar (mais de um membro da família afectado), e apresenta um prognóstico reservado<sup>7,10</sup>. A forma esporádica de SHU pode ter uma larga variedade de factores predisponentes tais como infecções não entéricas (nomeadamente por *Streptococcus pneumoniae*), drogas, transplante, gravidez e doenças do tecido conectivo, mas cerca de 50% dos casos de SHU atípico esporádico permanece de causa desconhecida<sup>7,11</sup>. A forma familiar de SHU é responsável por menos de 3% de todos os casos de SHU e pode ter transmissão autossómica recessiva ou dominante. A forma recessiva inicia-se geralmente na infância e apresenta recorrências muito frequentes.

A forma dominante tem início mais tardio, frequentemente na idade adulta<sup>7,12</sup>.

Estudos genéticos recentes têm evidenciado que no SHU atípico pode existir uma predisposição genética para a doença ao nível da regulação da activação do complemento, a qual pode ser deficiente, não restringindo a sua acção aos agentes patogénicos e podendo originar lesão não específica dos tecidos hospedeiros. Tanto nas formas familiares como nas formas esporádicas do SHU atípico têm sido identificadas mutações em genes que codificam reguladores da via alterna do sistema do complemento, tanto na forma heterozigota como homozigota, incluindo o factor H (50 mutações identificadas até ao momento), a *membrane cofactor protein* (oito mutações identificadas) e o factor I (três mutações descritas)<sup>12-20</sup>. Contudo, a penetração incompleta da doença nos indivíduos com mutações é relativamente frequente, e não foram ainda encontrados defeitos genéticos na maioria dos doentes com SHU atípico. A presença de variantes polimórficas incomuns para o gene do factor H é outra condição que pode conferir susceptibilidade para o aparecimento de SHU atípico em indivíduos com ou sem mutação do factor H<sup>17</sup>. A presença de auto anticorpos anti Factor H foi descrita recentemente em associação com formas de SHU atípico originando uma deficiência de Factor H adquirida de natureza auto imune<sup>21</sup>.

O SHU atípico é uma doença grave que apresenta um significativo risco de morte, recorrência da doença e evolução para IRCT. O risco de morte durante a fase aguda é de 25% nos doentes tratados e chega aos 50% nos doentes não tratados com manipulação do plasma<sup>7</sup>.

Análises retrospectivas têm evidenciado que a infusão de plasma (com intuito de restabelecer um componente plasmático deficitário) ou a plasmaférese (para também remover factores

prócoagulantes ou tóxicos) são as únicas formas de terapêutica com eficácia comprovada no tratamento do SHU atípico podendo limitar o risco de insuficiência renal terminal e reduzir a mortalidade<sup>10</sup>. As formas de SHU atípico de início precoce e carácter recidivante têm mau prognóstico e são de difícil tratamento.

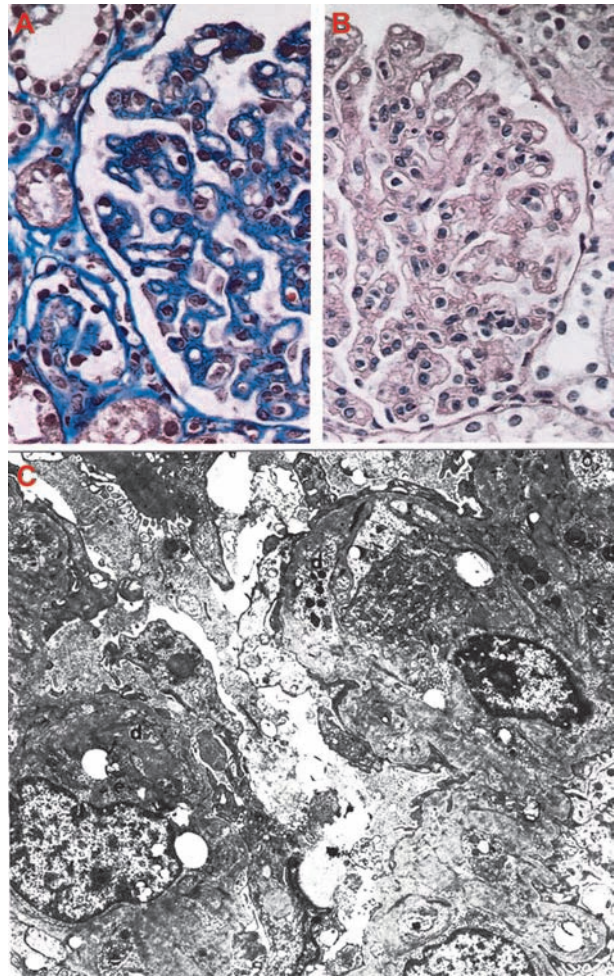
Apresenta-se um caso clínico de SHU atípico, esporádico idiopático, multirecidivante, que apresentou boa resposta ao tratamento profiláctico periódico com plasma efectuado com intervalos de 3 semanas.

## CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso clínico de uma criança com idade actual de cinco anos e oito meses, do sexo feminino e raça caucasiana. Os pais eram saudáveis, não consanguíneos. A irmã de oito anos era saudável. Não eram conhecidas doenças heredo-familiares.

O quadro clínico teve início aos quatro meses de idade, caracterizado por recusa alimentar e prostração, sem febre, sintomatologia neurológica, respiratória ou pródromo de diarreia. O perfil tensional era hipertensivo (tensão arterial 111/70 mmHg – percentil superior aos 95 para a idade e sexo). O estudo analítico efectuado na admissão evidenciou leucócitos  $8,93 \times 10^3/\mu\text{L}$ , PCR negativa, anemia (Hb 8,8 g/dl), com presença de esquizócitos no esfregaço de sangue, haptoglobina diminuída (2.38 mg/dl), desidrogénase láctica (DHL) aumentada (892 U/l), prova de Coombs (Directa e Indirecta) negativa, trombocitopenia ( $83.000/\text{mm}^3$ ), insuficiência renal (ureia 84 mg/dl, creatinina 1.74 mg/dl, taxa filtração glomerular  $16.3 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$  estimada pela fórmula de Haycock-Schwartz) e proteinúria nefrótica ( $242 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{hora}$ ). A doente efectuou transfusão de glóbulos rubros e foi instituído tratamento com captopril e furosemi-

da. Verificou-se melhoria clínica e analítica progressiva com normalização dos parâmetros hematológicos e da função renal, embora com persistência de proteinúria em níveis subnefróticos. Entre os 10 e os 22 meses de idade verificaram-se cinco recidivas do quadro clínico, sem factor desencadeante aparente, caracterizadas por anemia microangiopática (presença de esquizócitos, haptoglobina diminuída, DHL aumentada), trombocitopenia ligeira, insuficiência renal moderada não oligúrica, proteinúria nefrótica e hipertensão arterial grave. O tratamento realizado em todas as recidivas consistiu na infusão de plasma (10 ml/kg/dia – sete dias), por vezes com necessidade de transfusão de glóbulos rubros, com rápida melhoria clínica e analítica. O controlo tensional foi obtido com instituição de medicação antihipertensora tripla. Os estudos imunológicos realizados de forma seriada não revelaram alterações significativas nos valores de C3 e C4, com excepção de um valor de C3 baixo (69 mg/dl) aos 23 meses. Também não se verificaram alterações no doseamento de imunoglobulinas ou positividade para ANA, DS-DNA ou anticorpos antifosfolípidicos (ACA, B2GP1, anticoagulante lúpico). Os marcadores víricos para HBV, HCV e HIV foram negativos. Foi efectuada a determinação da actividade da protease do vWF que se revelou de 100%. Os doseamentos séricos do factor H do complemento, a análise molecular dos genes do factor H (SCR 20 – sequenciação, os 19 restantes SCRs e o promotor –SSCP), e do *membrane cofactor protein* (SCR 1-4, e os 14 exões), as determinações da actividade de ADAMTS 13 e a pesquisa de inibidores foram inteiramente normais. Não foi possível dosear o factor I do complemento. Aos 22 meses de idade foi efectuada biópsia renal (Figura 1), que revelou lesões glomerulares difusas, com lobulação, extensa, tumefacção das células endoteliais das ansas capilares, com franca



**Figura 1:** **A** – Glomérulo com aumento da espessura e duplicação da parede das ansas capilares (Tricómico de Masson; X440); **B** – Além do espessamento e duplicação das ansas glomerulares, mostra também algum infiltrado leucocitário (PAS; X440); **C** – Pormenor ultraestrutural da duplicação (d) das membranas basais das ansas capilares glomerulares (X15,900).

redução dos lumens capilares e duplicação das membranas basais. O estudo por imunofluorescência foi positivo para fibrinogénio (++) , C3c (+), IgM (+) e negativo para os restantes imunossoros. O estudo ultraestrutural mostrou extensa duplicação das membranas basais das

ansas capilares e ausência de depósitos imunes.

Aos 23 meses de idade iniciou tratamento profilático com plasma fresco congelado (10 ml/kg, e.v., de três em três semanas) que manteve durante um período de dois anos. Foi observada boa resposta a esta terapêutica, com ausência de novos episódios de recidiva.

Aos quatro anos e três meses, dada a boa evolução clínica verificada, foram suspensas as infusões periódicas de plasma. Dez meses após a interrupção desta terapêutica verificou-se nova recidiva clínica, após infecção respiratória de provável etiologia vírica. Foi então instituída perfusão diária de plasma fresco congelado (10 ml/kg) durante sete dias, com melhoria clínica e analítica progressiva. Após a alta hospitalar a doente reiniciou infusões periódicas de plasma fresco congelado (10 ml/kg), a intervalos de três semanas, mantendo-se desde então (decorreram sete meses) sem novas recidivas.

Actualmente a doente apresenta insuficiência renal ligeira (ureia 93,6 mg/dl, creatinina 0,73 mg/dl, taxa filtração glomerular 83.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> estimada pela fórmula de Haycock-Schwartz), proteinúria não nefrótica (relação proteínas-creatinina 1,38 mg/mg), DHL normal (225 U/l), haptoglobina normal (38,2 mg/dl), plaquetas 280x10E9/L, anemia normocrómica normocítica (Hb 11,9 g/dl) com presença de muitos raros esquizócitos, necessidade de suplementos de ferro oral e eritropoietina em baixa dose e hipertensão arterial controlada com terapêutica antihipertensiva dupla.

## DISCUSSÃO

O caso clínico apresentado descreve um SHU atípico de aparecimento precoce, aos quatro meses de vida, caracterizado por uma evolução multirecidivante. Parece tratar-se de

um caso esporádico idiopático, em que não foi detectado nenhum factor predisponente. Também o rastreio de possíveis alterações associadas à patogénese de microangiopatias trombóticas não revelou alterações – complemento normal, doseamento sérico do factor H do complemento, análise molecular completa dos genes do factor H e do *membrane cofactor protein*, determinação da actividade de ADAMTS 13 e pesquisa de inibidores. No episódio inicial da doença, só foi efectuado tratamento de suporte, por ocorrer recuperação clínica e analítica progressiva. Perante a primeira recidiva foi decidido iniciar terapêutica com infusão de plasma, com bom resultado, pelo que não foi tentada a plasmaferese, tecnicamente mais complexa dado tratar-se de um lactente. A boa resposta clínica e analítica da doença após a instituição do tratamento profilático com plasma com uma periodicidade de três semanas sugere que na patogenia deste caso poderá estar envolvido um défice de algum componente plasmático (não sendo, contudo, de excluir no plano teórico que a administração de plasma possa levar à inibição da síntese de uma qualquer molécula anormal). A dose e a periodicidade de plasma instituídas nesta doente foram baseadas nos exemplos da literatura, a qual contém relatos de resposta favorável ao tratamento profilático periódico com plasma em crianças com a forma congénita de Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), também conhecida como PTT recidivante crónica<sup>2,22,23</sup>. Na PTT congénita, que resulta de mutações no gene ADAMTS 13, com conseqüente diminuição da actividade da protease de clivagem do factor *von Willebrand* (FvW-CP)<sup>24</sup>, a administração de plasma fresco congelado profilático tem-se mostrado eficaz na reversão das crises, na prevenção de recidivas e na preservação das funções renal e neurológica destes doentes<sup>2,22,23</sup>. Os casos descritos na li-

teratura de infusão de plasma profilático no SHU referem-se as formas familiares da doença e mencionam resultados insatisfatórios na prevenção das recidivas ou progressão da doença renal<sup>25-29</sup>. Na doente presentemente descrita não se verificaram défices da actividade da ADAMTS 13 plasmática, nem foram encontrados inibidores desta protease (autoanticorpos IgG). Mas, apesar disso o tratamento profilático com plasma revelou-se eficaz na prevenção de novas recorrências.

Estudos em outros genes codificadores das proteínas reguladoras do complemento (DAF, CR1, CD59, C3 e o Factor B) poderão vir a ajudar a compreensão dos determinantes moleculares subjacentes à patogénese do SHU não-Stx esporádico, e o desenvolvimento de abordagens diagnósticas apropriadas, assim como de novas opções terapêuticas<sup>7,16,19</sup>. A inibição do complemento poderá representar um objectivo terapêutico, havendo já em desenvolvimento anticorpos monoclonais que impedem a activação terminal do complemento.

Os resultados globais da transplantação renal nos doentes com SHU atípico são pouco satisfatórios, com recorrência da doença em 60% dos doentes<sup>30</sup>. A genotipagem dos doentes com SHU atípico é recomendada antes da transplantação renal para auxiliar na previsão do risco de falência de enxerto. A presença da mutação do factor H e do factor I associam-se a uma elevada incidência de falência do enxerto. Em contraste, a sobrevida do enxerto tende a ser favorável nos doentes com a mutação para *membrane cofactor protein*<sup>7</sup>.

Em conclusão, o tratamento profilático com plasma, neste caso pediátrico de SHU atípico recidivante idiopático, com uma evolução de mais de 5 anos, revelou-se seguro e eficaz na prevenção das recorrências, pelo que deve ser tido em consideração no tratamento de casos de SHU com perfil semelhante.

#### Correspondência:

Dr.<sup>a</sup> Maria do Sameiro Faria  
Serviço de Nefrologia do Hospital Maria Pia. Porto  
Rua da Boavista n.º 827  
4050-111 Porto

#### Agradecimentos

Dra. Elena Bresin do Clinical Research Center for Rare Diseases (Itália), pela realização do estudo bioquímico e da genética molecular.

#### Referências

1. Gasser VC, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hämolytisch-urämische Syndrome: Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. Schweiz Med Wochenschr 1955;85:905-909.
2. Moake JL. Thrombotic Microangiopathies. N Engl J Med 2002;347:589-600.
3. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. J Infect Dis 1985;151:775-82.
4. Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. Kidney Int 1997;52:1708-19.
5. Gerber A; Karch H; Allerberger F; Verweyen HM; Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. J Infect Dis 2002;186:493-500. Epub 2002 Aug 2.
6. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA 2003;10:1379-81
7. Noris M; Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005;16:1035-50.
8. Neuhaus TJ; Calonder S; Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. Neuhaus T. J Arch Dis Child 1997;76:518-21.
9. Constantinescu AR; Bitzan M; Weiss LS et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. Am J Kidney Dis 2004;43:976-82.
10. Ruggenenti P, Remuzzi G. Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathies. J Nephrol 1998;11:300-10.

11. Ruggenti P, Noris Marina, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001;60:831-46.
12. Noris M, Ruggenti P, Perna A et al. Hypocomplementemia Discloses Genetic Predisposition to Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : Role of Factor H Abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:281-93.
13. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:836-44.
14. Ying L, Katz Y, Schlesinger M, et al. Complement factor H gene mutation associated with autosomal recessive atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;65:1538-46.
15. N Rougier, Kazatchkine JP, V Fremeaux-Bacchi et al. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 9: 2318-26.
16. Zipfel Pf, Neumann HPH, Józsi M. Genetic screening in haemolytic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:653-7.
17. Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uremic syndrome: the C-257T, the A2089G and G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003;12:3385-95.
18. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial haemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12966-71.
19. Noris M, Brioschi S, Caprioli J et al. Familial haemolytic uremic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003; 362:1542-7.
20. Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M-A, Blouin J et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uremic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e84.
21. Dragon-Durey M-A, Loirat C, Cloarec S et al. Anti-Factor H Autoantibodies Associated with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:555-63.
22. Barbot J, Costa E, Guerra M et al. Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol* 2001;113: 649-51.
23. Licht C, Stapenhorst L, Simon T et al. Two novel ADAMTS13 gene mutations in thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome (TTP/HUS). *Kidney Int* 2004;66:955-8.
24. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89:3097-3103.
25. Rougier N, Kazatchkine MD, Rougier J-P, et al. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2318-26.
26. Ohali M, Shalev H, Schlesinger M, et al. Hypocomplementemic autosomal recessive hemolytic uremic syndrome with decreased factor H. *Pediatr Nephrol* 1998;12:619-24.
27. Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:836-44.
28. Warwicker P, Donne RL, Goodship JA, et al. Familial relapsing haemolytic uremic syndrome and complement factor H deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1229-33.
29. Davin JC, Olive Kh, Verlaak R, et al. Complement factor H-associated atypical hemolytic uremic syndrome in monozygotic twins: concordant presentation, discordant response to treatment. *Am J Kidney Dis* 2006;47:27-30.
30. Artz MA, Steenbergen EJ, Hoitsma AJ, Monnens LA, Wetzels JF. Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome: High rate of recurrence and increased incidence of acute rejections. *Transplantation* 2003;76: 821-6.