

## Uso do eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica - Relato de caso e revisão da literatura

Eculizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome - Case report and revision of the literature

### Autores

Maria Helena Vaisbich<sup>1</sup>  
 Luciana dos Santos Henriques<sup>1</sup>  
 Andréia Watanabe<sup>1</sup>  
 Lilian Monteiro Pereira<sup>2</sup>  
 Camila Cardoso Metran<sup>1</sup>  
 Denise Avancini Malheiros<sup>3</sup>  
 Flávia Modanez<sup>1</sup>  
 João Domingos Montoni da Silva<sup>1</sup>  
 Simone Vieira<sup>1</sup>  
 Ana Catarina Lunz Macedo<sup>1</sup>  
 Bianca Massarope<sup>1</sup>  
 Érika Arai Furusawa<sup>1</sup>  
 Benita Galassi Soares Schvartsman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr - HCFMUSP).

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

<sup>3</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Data de submissão: 26/01/2013.

Data de aprovação: 19/05/2013.

### Correspondência para:

Maria Helena Vaisbich.  
 Unidade de Nefrologia - Instituto da Criança - HCFMUSP.  
 Rua Carlos Steinen, n° 280,  
 Paraíso, São Paulo, SP, Brasil.  
 CEP: 04004-011.  
 E-mail: vaisbich@terra.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20130037

### RESUMO

Síndrome Hemolítico Urêmica atípica (SHUa), isto é, não associada à *Escherichia coli*, produtora de Shiga toxina, é vista em 5% a 10% dos casos de Síndrome Hemolítico Urêmica (SHU), podendo ocorrer em qualquer idade e ser esporádica ou familiar. O prognóstico nestes casos é reservado, com alta mortalidade e morbidade na fase aguda da doença, e cerca de 50% dos casos podem evoluir para doença renal crônica terminal. O aumento do conhecimento da patogênese da SHUa (hiperativação da via alternativa do complemento) foi acompanhado pelo surgimento de uma droga, eculizumab, a qual age como inibidor da via final do complemento. Nosso objetivo é relatar um caso de lactente com SHUa que apresentou excelente resposta clínica e laboratorial com o uso de eculizumab. Lactente, 14 meses de idade, sexo masculino, previamente hígido, apresentou quadro de anemia e plaquetopenia aos 12 meses de idade. Foi tratado com corticoterapia e encaminhado ao nosso serviço por hipertensão arterial. Entretanto, os exames demonstraram acometimento renal com proteinúria nefrótica e hipoalbuminemia, com Coombs direto negativo. Evoluiu com anemia, plaquetopenia, piora de função renal e hipertensão. Realizada biópsia renal que mostrou microangiopatia trombótica (MAT). Diante do quadro de anemia não hemolítica, plaquetopenia e insuficiência renal aguda com substrato histológico de MAT, foi feito diagnóstico de SHUa. O paciente recebeu eculizumab, com excelente resposta clínico-laboratorial. Este caso denota a importância de diagnóstico e tratamento precoces nesta entidade grave que é a SHUa. Eculizumab é eficaz e mantém remissão a longo prazo, evitando medidas invasivas como a plasmáferese, a qual resolve apenas parcialmente o quadro.

**Palavras-chave:** anemia hemolítica; crianças; insuficiência renal aguda; microangiopatia trombótica.

### ABSTRACT

SHU atypical (aHUS), that is, not associated with *Escherichia coli* Shiga toxin-producing, is seen in 5 to 10% of cases of Hemolytic Uremic Syndrome (HUS), and can occur at any age and may be sporadic or familial. The prognosis in these cases is reserved, with high mortality and morbidity in the acute phase of the disease, and about 50% of cases can develop chronic kidney disease. The increased knowledge of the pathogenesis of aHUS (overactivation of the alternative pathway of complement), was accompanied by the appearance of a drug, eculizumab, which acts as an inhibitor of membrane attack complex. Our goal is to report a case of infant with aHUS with excellent clinical and laboratory response with the use of eculizumab. 14 month old infant, previously healthy, male, presented anemia and thrombocytopenia at 12 months of age. He was treated with corticosteroids and forwarded to our service for high blood pressure. However, the scans showed nephrotic proteinuria with renal involvement and hypoalbuminemia with direct Coombs negative. He developed anemia, thrombocytopenia, worsening of renal function and hypertension. Renal biopsy showed thrombotic microangiopathy (TMA). On the non-hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure with histological substrate MAT, was diagnosed of aHUS. The patient received eculizumab excellent clinical and laboratory response. This case shows the importance of early diagnosis and treatment of the aHUS. Eculizumab is effective and keeps long-term remission, avoiding invasive measures such as plasmapheresis, which resolves only part of the picture.

**Keywords:** acute renal insufficiency; children; hemolytic anemia; thrombotic microangiopathy.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Hemolítico Urêmica (SHU) é uma rara e grave doença caracterizada por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. A histologia mostra microangiopatia trombótica (MAT), com anormalidades vasculares, edema do endotélio, destacamento endotelial da membrana basal, fibrose da íntima e trombose.<sup>1</sup> A SHU típica ocorre por infecção pela *Escherichia coli*, produtora de Shiga-toxina (STEC), geralmente associada à diarreia ou por pneumonia pelo pneumococo produtor de neuraminidase. SHU atípica (SHUa) ocorre por hiperativação da via alternativa do complemento,<sup>2,3</sup> é vista em 5% a 10% dos casos, pode ocorrer em qualquer idade e ser esporádica ou familiar. Apresenta alta taxa de mortalidade e morbidade na fase aguda e cerca de 50% dos casos podem evoluir para doença renal crônica terminal.<sup>4,5</sup>

Nosso objetivo é relatar um caso de lactente com SHUa que apresentou excelente resposta clínica e laboratorial com o uso de eculizumab, anticorpo monoclonal inibidor da via final do complemento.

## RELATO DO CASO

Lactente, 14 meses de idade, sexo masculino, previamente hígido, apresentou anemia e plaquetopenia aos 12 meses de idade. Foi avaliado em outro serviço, com diagnóstico de Síndrome de Evans (anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica idiopática). Apresentava hemoglobina (Hb) = 4,1 g/dL e plaquetas = 63.000/mm<sup>3</sup>. Recebeu duas vezes concentrado de hemácias e fez quatro sessões de pulsoterapia com metilprednisolona e, após, prednisona. Filho de pais não consanguíneos, tem dois irmãos saudáveis. Aos 14 meses, foi encaminhado para avaliação por hipertensão arterial (HAS) e na ocasião a pressão arterial era 140 x 70 mmHg (estágio 2). No nosso serviço, foi detectada anemia hemolítica, com Hb = 8,6 g/dL, Coombs direto negativo, reticulócitos = 7,31% (valor de referência 0,5-2,7), e presença de esquizócitos, além de hipogamaglobulinemia, hipoalbuminemia, proteinúria nefrótica, alterações da função renal e hematúria dismórfica. Na Tabela 1, podemos verificar os resultados dos exames realizados na investigação. Ecocardiograma com Doppler foi normal e a ultrassonografia com Doppler renal e vias urinárias mostrou sinais de nefropatia parenquimatosa bilateral com aumento dos índices de resistividade das artérias renais bilateralmente.

**TABELA 1** RESULTADOS DOS EXAMES REALIZADOS NO ICR-HCFMUSP

Exame	Resultado	Valor de referência
Haptoglobina (mg/dL)	< 10	30-200
C3 (mg/dL)	102	90-180
C4 (mg/dL)	11,2	10-40
Fator VIII (%)	277	50-150
Atividade Fator von Willendrand (%)	246	42-140
TT/TTPA/TP	16,3/R 0,76/INR 0,86	-
Fibrinogênio (mg/dL)	279	170-400
FAN	Negativo	Negativo
DHL (U/L)	1647	160-370
D dímero (ng/mL)	1654	< 200

DE: Dismorfismo eritrocitário.

No 14º dia de internação (DI), o paciente evoluiu com oligúria, piora da HAS, ureia sérica = 111 mg/dl, creatinina sérica = 1,22 mg/dl, com queda do Hb e plaquetas. No 16º DI, o paciente foi submetido à biópsia renal, que mostrou MAT e necrose tubular aguda, e colocação do cateter de Tenckhoff.

Realizou diálise peritoneal intermitente (DPI) do 16º ao 23º DI. No 17º DI, recebeu dose de ataque com eculizumab, seguida por melhora da anemia, plaquetopenia e da função renal. Recebeu a segunda e terceira dose. No 32º DI, o paciente teve um quadro de sepse, com proteína C reativa (PCR) aumentada e leucocitose com desvio à esquerda, hemocultura periférica positiva para *Escherichia coli* sem foco determinado e não estava em uso de cateter central. Neste período, houve recidiva do quadro, porém, com melhora clínica e normalização dos marcadores infecciosos, como do PCR, hemograma e culturas negativas com a antibioticoterapia. Seguiu recebendo eculizumab no esquema preconizado e, atualmente, encontra-se em remissão completa. Tal tratamento é preconizado por toda a vida e ajustado de acordo com a idade e o peso corporal, conforme o Quadro 1.

Os critérios adotados para o diagnóstico foram: anemia hemolítica não autoimune, plaquetopenia, acometimento renal, pesquisa negativa para STEC, atividade ADAMTS13 normal, níveis baixos de haptoglobina e elevados de DHL.

As Figuras 1, 2, 3 e 4 mostram a evolução dos principais parâmetros antes e após a introdução do eculizumab.

**QUADRO 1** ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO DO ECU LizUMAB<sup>6</sup>

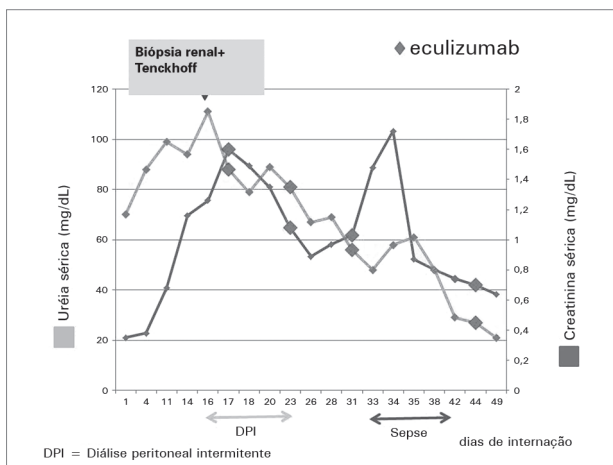
Para pacientes acima de 18 anos de idade

Indução	Manutenção
900 mg 1 vez/semana, 4 doses	1200 mg na semana 5 Após 1.200 mg a cada 15 dias

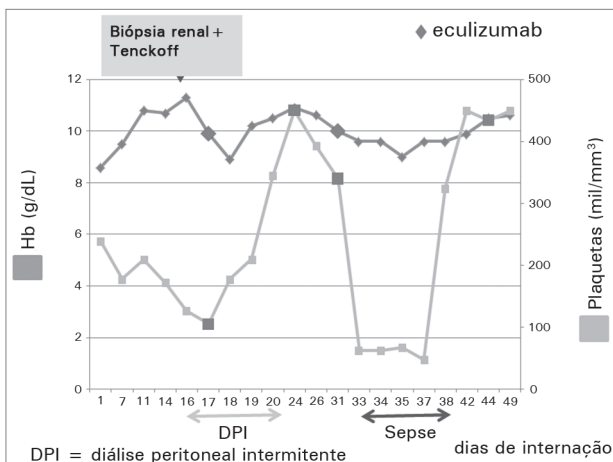
Para pacientes menores que 18 anos de acordo com o peso (Kg)

Acima de 40	900 mg 1 vez/semana, 4 doses	1.200 mg na semana 5 Após 1.200 mg a cada 15 dias
31-40	600 mg 1 vez/semana, 2 doses	900 mg na semana 3 Após 900 mg a cada 15 dias
21-30	600 mg 1 vez/semana, 2 doses	600 mg na semana 3 Após 600 mg a cada 15 dias
11-20	600 mg 1 vez/semana, 1 dose	300 mg na semana 2 Após 300 mg a cada 15 dias
5-10	300 mg 1 vez/semana, 1 dose	300 mg na semana 2 Após 1.200 mg a cada 3 semanas

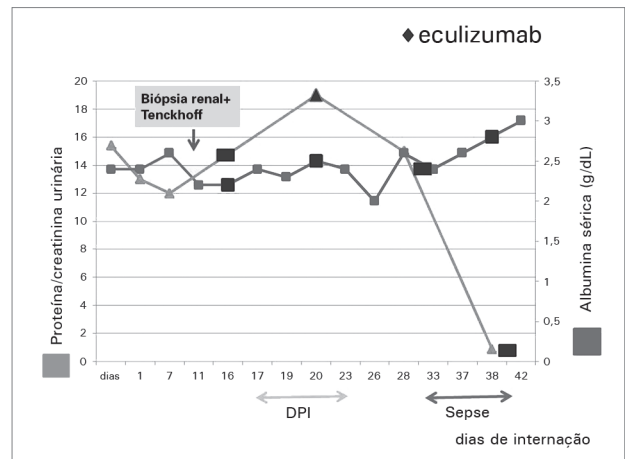
**Figura 1.** Evolução da ureia e creatinina séricas em paciente com SHUa em uso de eculizumab.



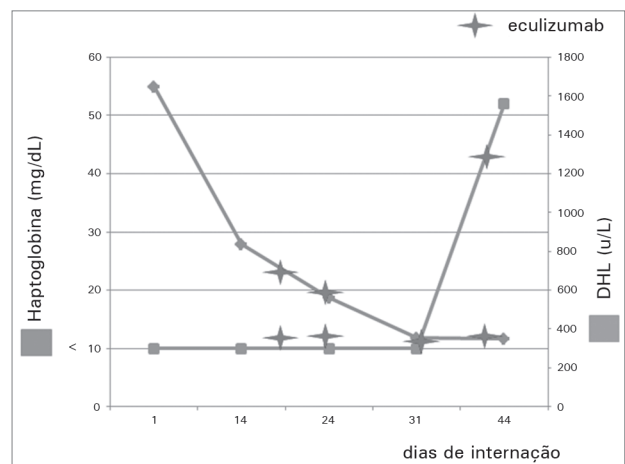
**Figura 2.** Evolução dos marcadores hematológicos em paciente com SHUa em uso de eculizumab.



**Figura 3.** Evolução da albumina sérica e proteinúria em paciente com SHUa em uso de eculizumab.



**Figura 4.** Evolução dos níveis de desidrogenase láctica (DHL) e haptoglobina em paciente com SHUa em uso de eculizumab.



**DISCUSSÃO**

Na última década, um número crescente de anormalidades genéticas em componentes da via alternativa do complemento foram identificadas em pacientes com SHUa, incluindo o fator H (CFH), fator I (CFI), proteína cofator de membrana (MCP), fator B (CFB), C3, trombomodulina (THBD) e proteínas 1 e 3 relacionadas ao CFH (CFHR1/CFHR3 del).<sup>7</sup> Desregulação desta via induz excessiva clivagem de C3 e, subsequentemente, de C5, levando a dano nas células endoteliais, recrutamento de plaquetas e formação de trombos na microvasculatura renal.<sup>4</sup> O mecanismo da SHUa envolve a ativação do complexo de ataque a membrana, C5b-9 (CAM).<sup>8</sup>

Recentes protocolos de pesquisa sugerem avaliar anormalidades do complemento em pacientes com SHUa.<sup>9,10</sup> Entretanto, a maioria dos métodos avaliam a presença da proteína e não sua atividade; em adição, anormalidades na regulação do complemento podem

ocorrer somente a nível da superfície da célula endotelial. Portanto, níveis séricos de componentes do complemento podem ser normais em pacientes com alterações na regulação da sua atividade e não excluem a possibilidade de anormalidades genéticas.<sup>11,12</sup>

Normalmente, pequenas quantidades de C3b são depositadas na superfície celular, mas estas moléculas são rapidamente eliminadas pelo CFI, com a ajuda dos cofatores CFH e MCP. Em caso de mutação com perda de função do CFH ou MCP, os depósitos de C3d não são totalmente eliminados, desencadeando ativação não controlada do complemento que determina dano celular, como ocorre nas células endoteliais.

Mutações com ganho de função em moléculas que participam da ativação da via alternativa promovem dano endotelial, mesmo com a presença de reguladores funcionais.

É importante ressaltar que existem indivíduos que apresentam mutações em CFH, CFI, e MCP e que não desenvolvem doença,<sup>3</sup> indicando que um fator ambiental é necessário para desencadeá-la. Caprioli *et al.*<sup>12</sup> mostraram que em 77% dos pacientes com mutações no CFH, CFI ou MCP, a doença foi precedida de sintomas de gripe, gastroenterite ou outras infecções.

Apesar de não existir um estudo controlado e randomizado, plasmáfereze tem sido a terapia de escolha na SHUa. Estudos de coorte mostraram que esta reduz a mortalidade em 25%.<sup>3</sup> Nos casos de falta ou anormalidade de proteínas reguladoras do complemento, a infusão de plasma seria suficiente, porém na fase inicial da doença sem um diagnóstico específico, plasmáfereze é o ideal, desde que tenha a possibilidade de remoção de anticorpos, caso estejam presentes. Para monitorização da resposta, os melhores parâmetros são a contagem de plaquetas, níveis de desidrogenase láctica (DHL) e Hb, que confere a remissão hematológica. Níveis de haptoglobina frequentemente permanecem diminuídos após remissão hematológica e, portanto, não são usados como parâmetro a curto prazo. Recomenda-se manter o tratamento pelo menos após 2 dias da remissão completa.<sup>11</sup> Entretanto, alguns pacientes com SHUa podem tornar-se dependentes de plasmáfereze. Infecções e vacinas podem desencadear recidiva da SHUa.

Caso a plasmáfereze não seja disponível, deve-se iniciar a infusão de plasma, desde que proteína reguladora alterada é a maior possibilidade na SHUa.

Após o período inicial do tratamento com plasmáfereze, a redução da ativação do sistema do complemento pode ser alcançada com a infusão de plasma, a não ser que tenha sido detectada a presença de anticorpos, quando dever-se-ia dar sequenciamento com a plasmáfereze.

O aumento do conhecimento da patogênese da SHUa foi acompanhado pelo surgimento de uma droga, eculizumab.<sup>13</sup> Eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que liga-se ao fator C5 do complemento, bloqueando a clivagem de C5 para C5b, bloqueando a formação da anafilatoxina C5a e do CAM. Estudos mostraram aumento de plaquetas e melhora da função renal já na primeira dose. Efeitos adversos relatados foram HAS, infecção respiratória e diarreia.

A depuração da *Neisseria meningitidis* é dependente do CAM; assim, pacientes tratados com eculizumab são de alto risco para infecção por esta bactéria e devem ser vacinados ao menos duas semanas antes do início do tratamento. A vacina não protege para todos os sorotipos e familiares e médicos devem estar atentos para este diagnóstico.<sup>14</sup> Também está indicada a profilaxia com amoxicilina-clavulinato.

Após 6 meses de tratamento, o paciente encontra-se em remissão da doença, recebendo eculizumab na dose preconizada.

Este caso denota a importância do diagnóstico e tratamento precoces.

## REFERÊNCIAS

- Westra D, Wetzels JF, Volokhina EB, van den Heuvel LP, van de Kar NC. A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *Neth J Med* 2012;70:121-9.
- Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:494-9.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676-87. PMID: 19846853
- Rose KL, Paixao-Cavalcante D, Fish J, Manderson AP, Malik TH, Bygrave AE, et al. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *J Clin Invest* 2008;118:608-18. PMID: 18202746
- Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:544-6. PMID: 19179329
- Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;12:617-25.
- Tsai HM. Autoimmune thrombotic microangiopathy: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:469-82.

8. Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, Halbwachs-Mecarelli L, Sautes-Fridman C, Fremeaux-Bacchi V. Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods* 2011;365:8-26.
9. de Jorge EG, Macor P, Paixão-Cavalcante D, Rose KL, Tedesco F, Cook HT, et al. The development of atypical hemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:137-45.
10. Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, Recalde S, Garcia-Layana A, Rose KL, et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007;204:1249-56. PMID: 17517971
11. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br Med Bull* 2006;77-78:5-22.
12. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al.; International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267-79. PMID: 16621965
13. Jokiranta TS, Zipfel PF, Fremeaux-Bacchi V, Taylor CM, Goodship TJ, Noris M. Where next with atypical hemolytic uremic syndrome? *Mol Immunol* 2007;44:3889-900. PMID: 17768107
14. Bouts A, Monnens L, Davin JC, Struijk G, Spanjaard L. Insufficient protection by *Neisseria meningitidis* vaccination alone during eculizumab therapy. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1919-20.