Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

CASOS CLÍNICOS

ID CA-061

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico en trasplantado renal, ¿primario o secundario?

Alejandra Martín Rosique[1], **Irene Oñate Alonso**[1], **Anney Yelena Rosario Vargas**[1]

[1] Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Burgos

Actualizado el **12 de diciembre de 2024**

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Alejandra Martín Rosique, Irene Oñate Alonso, Anney Yelena Rosario Vargas. Síndrome Hemolítico Urémico Atípico en trasplantado renal, ¿primario o secundario?. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2024 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/sindrome-hemolitico-uremico-atipico-en-trasplantado-renal-primario-o-secundario/

CONTENIDO

Introducción 1
Caso clínico 2
Comentarios y discusión 4
Bibliografía 5

Introducción

Las microangiopatías trombóticas son un conjunto de entidades raras pero graves, caracterizadas por el daño en el endotelio vascular y la formación de trombos en la microvasculatura. Suponen un reto diagnóstico y terapéutico, ya que requiere una rápida identificación del diagnóstico por la gravedad que conllevan algunas de sus formas [1]. Entre ellas, se encuentra el síndrome hemolítico urémico atípico, que produce afectación renal en la mayoría de los casos.

Para la mejor comprensión de este caso clínico y sus implicaciones se recomienda revisar el capítulo de Síndrome Hemolítico Urémico en Nefrología Al Día, en especial la Figura 1 (diagnóstico diferencial) y la Tabla 3 (pruebas complementarias).
(https://nefrologiaaldia.org/articulo/sindrome-hemolitico-uremico/)

Figura 1. Estudio genético del complemento

Estudios Genéticos

Resumen de variantes genéticas(Panel NGS 14 genes SHUa)

Variantes patogénicas			
***CFH*:**	No se detectan	***CFI*:**	No se detectan
***CFHR1*:**	No se detectan	***MCP (CD46)*:**	No se detectan
***CFHR2*:**	No se detectan	***CFB*:**	No se detectan
***CFHR3*:**	No se detectan	***THBD*:**	No se detectan
***CFHR4*:**	No se detectan	***DGKE*:**	No se detectan
***CFHR5*:**	No se detectan	***CFP*:**	No se detectan
***C3*:**	No se detectan	***ADAMTS13*:**	No se detectan

Resumen de Polimorfismos:

Polimorfismo de riesgo para SHUa en *CFH (CFH-H3)*:

Portador portador del polimorfismo de riesgo para SHUa en homocigosis. *

Genotipo del paciente *CFH-H3 / CFH-H3*

Polimorfismo de riesgo para SHUa en *MCP* (MCP_{aaaac}):

No Portador del polimorfismo de riesgo para SHUa.

Genotipo del paciente: MCP_{aaggt} / MCP_{aaggt}

Reordenamientos *CFH-CFHRs*:

MLPA: No se detectan.

Array CGH (Casos especiales):

CNV (Copy Number Variations por NGS): No se detectan.

(*) Los polimorfismos de riesgo a SHUa en los genes *MCP* y *CFH* aumentan la penetrancia de la enfermedad en portadores de mutaciones en genes de complemento y se asocian con una peor evolución de la enfermedad. Los portadores de ambos polimorfismos en homocigosis son los que presentan mayor riesgo, seguidos de los homocigotos para un polimorfismo y heterocigotos para el otro, de los heterocigotos para ambos y por último de los heterocigotos para sólo uno de ellos.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 69 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, angina estable secundaria a disección aórtica tipo B intervenida, SAHS a tratamiento con CPAP, angiodisplasias gástricas y duodenales, ERC-G5A3 no filiada, etiquetada como probable nefropatía vascular vs nefroangioesclerosis, que inicia tratamiento con hemodiálisis (HD) en enero de 2017.

Recibe el primer trasplante renal de donante cadáver en enero de 2019 con necesidad de trasplantectomía dos semanas después por trombosis venosa del injerto, con vuelta a HD. En junio 2019 recibe el segundo trasplante renal de donante cadáver. Se realiza biopsia renal del injerto en noviembre de 2019 por función renal subóptima con creatinina de 2mg/dL, que muestra hallazgos de glomerulonefritis membranoproliferativa y cambios borderline de rechazo celular agudo, para lo cual se incrementó la dosis de micofenolato y de corticoides.

En agosto de 2020 el paciente acude a Urgencias por un cuadro de astenia intensa acompañada de palpitaciones y aumento de disnea. En la exploración física destacaba: PA 130/70mmHg, FC 67 lpm, SO2 98% basal. En la auscultación cardiopulmonar un soplo sistólico ya conocido. Edemas hasta tercio medio sin fóvea en extremidades inferiores.

En la analítica de urgencias se objetiva anemia, trombopenia y deterioro de la función renal por lo que se decide ingreso para estudio.

Las pruebas complementarias durante el ingreso son las siguientes:

– Hemograma: Hemoglobina 8.4 g/dL, VCM 87.5 fL, CHCM 31.6 g/dL, leucocitos 6700 /µL, plaquetas 102000/µL
– Bioquímica: urea 73 mg/dL, creatinina 2.8 mg/dL, sodio 145 mEq/L, potasio 3.4 mEq/L
– Coagulación: AP 67.0%, INR 1.3, TTPA 32.4 seg, TTPA ratio 1.0, TTPA control 31.2 seg
– Orina de 24 horas: proteinuria 6411 mg/24h con albuminuria 6165 mg/24h. Proteinograma e inmunofijación sin alteraciones.

– Estudio de la anemia: Vitamina B12 395 pg/mL, Ácido fólico>20 ng/dL, Hierro 34 µg/dL, Ferritina 128 ng/mL, Transferrina 218 ng/mL, IST 12,5% (>20%), Bilirrubina 1,4 mg/dL (>1), Haptoglobina indetectable, LDH 398 UI/L
Coombs negativo. Frotis sanguíneo con esquistocitos.

– Autoinmunidad: ANA, ANCA, FR negativos. Inmunoglobulinas en rango. Proteinograma sin pico monoclonal. C3 40,8 mg/dL (>90mg/dL) y C4 1,9mg/dL (>10mg/dL)
– Serologías VHC, VHB y VIH negativas.
– PCR cuantitativa CMV y virus BK negativos.
– Niveles de tacrólimus: 6,4 ng/mL
– Ecografía renal: injerto renal con morfología conservada, flujos Doppler sin alteraciones morfológicas, IR 0,7. No obstrucción de la vía urinaria. Riñones nativos atróficos.

Se realizó biopsia renal con diagnóstico anatomopatológico de rechazo agudo mediado por células, grado IB-Banff y ATFI grado 1. Además, proliferación miointimal severa, con estenosis marcada de la luz arterial, observándose en arterias de pequeño calibre y arteriolas una proliferación de la capa media intensa con aspecto en capa de cebolla ocasional, hallazgos típicos del síndrome hemolítico urémico. Se inició el tratamiento del rechazo con bolos de metilprednisolona y timoglobulina y se inició eculizumab, con el diagnóstico de SHUa secundario a rechazo.

Posteriormente a este primer episodio de anemia hemolítica microangiopática, en noviembre de 2020 se suspende eculizumab por estabilidad, y en junio de 2021 presenta un nuevo brote de la enfermedad por lo que se reintroduce eculizumab y se solicita el estudio genético en el que se demuestra que el paciente es portador de un polimorfismo de riesgo para SHUa en CHF-H3 en homocigosis, considerándose entonces un SHUa primario, por lo que se decide mantener el eculizumab.

El paciente reinicia HD en noviembre de 2021, debido al deterioro de la función renal en contexto de infecciones urinarias de repetición. Durante este tiempo en HD se mantiene con prednisona 5 mg y además se decide tratamiento de mantenimiento con eculizumab. Recibe el tercer trasplante renal de donante cadáver en octubre de 2023 y posteriormente se realiza el cambio a Ravulizumab para facilitar posología.

En enero de 2024, el paciente ingresó por shock séptico secundario a colecistitis aguda, complicada por una disección de aorta. Durante el ingreso se suspendió Ravulizumab y Micofenolato. Posteriormente desarrolló un nuevo brote de SHUa, con necesidad de diálisis urgente

para manejo del volumen. Valorando riesgo-beneficio se reinició eculizumab, pero continuó con mala respuesta a antibioterapia y medidas de soporte con desarrollo de fallo multiorgánico y finalmente el paciente falleció.

Comentarios y discusión

Creemos que en este caso tiene un gran interés el proceso diagnóstico y terapéutico que se llevó a cabo desde el primer ingreso en agosto de 2020. Se trataba de un paciente con deterioro de la función renal acompañado de anemia hemolítica no autoinmune y trombopenia, tríada que nos hizo pensar inmediatamente en una MAT e iniciar el diagnóstico diferencial de esta entidad.

Así, el paciente presentaba un síndrome hemolítico urémico atípico, por lo que se decidió ampliar las pruebas iniciales para buscar la etiología, en especial aquellas relacionadas con el trasplante. Por otro lado, se trataba de un paciente trasplantado con deterioro de la función renal y aumento de proteinuria, para lo que hay que plantear un posible rechazo o un brote de glomerulonefritis, ya sea de novo o recidiva. Además, hay que tener en cuenta que estas entidades pueden ser causa de SHUa.

Por todo ello, se decidió realizar una biopsia renal que mostró un rechazo celular del injerto, iniciando tratamiento del mismo. En este momento, se estableció el diagnóstico de SHUa secundario a rechazo mediado por células T (si bien esta entidad es más habitual en el rechazo agudo humoral que en el celular) y se decidió iniciar tratamiento con Eculizumab. (https://nefrologiaaldia.org/atlas/microangiopatia-tromboticas/).

Al tratarse, inicialmente, de un SHUa con etiología secundaria conocida, se decidió suspender el Eculizumab por estabilidad clínica y analítica y buen control del rechazo. No obstante, el paciente presentó un nuevo brote de anemia hemolítica microangiopática sin un claro desencadenante, por lo que se solicitó el estudio genético de complemento para valorar la posibilidad de un SHUa primario (Figura 1). Como en este caso, esta entidad debemos de tenerla especialmente en cuenta en casos de MAT en trasplantados renales en los que no conocemos la ERC de base, ya que ha podido ser la causa inicial de enfermedad renal del paciente.

El estudio genético no presentaba mutaciones patológicas en los genes relacionados con el complemento ni autoanticuerpos, pero sí un polimorfismo de riesgo para desarrollar SHUa en CFH-CFHRs, región con variantes patogénicas muy poco frecuentes, pero algunas de ellas asociadas a enfermedad renal [2]. Estas variantes por sí solas no justifican el diagnóstico de SHUa primario, entonces... ¿por qué se decidió el cambio de diagnóstico a SHUa primario?

En nuestro caso, el cuadro se podría encuadrar como un SHUa secundario en un paciente con riesgo aumentado a desarrollarlo con varias etiologías (tacrolimus, rechazo del injerto o proceso infeccioso). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los SHUa secundarios no recurren tras el trasplante salvo que la causa subyacente continúe activa, y en nuestro caso pensamos que era muy poco probable que el paciente hubiera sufrido tres episodios de SHUa secundario a tres entidades diferentes. Otro punto a favor para establecer un SHUa primario como diagnóstico fue la recidiva en dos ocasiones tras la suspensión del Eculizumab, ya que sin él el riesgo de recurrencia aumenta al 70%, en especial en el primer año post-trasplante. (Véase:

"Categorización del riesgo de recidiva de SHUa en pacientes trasplantados" en NAD: https://nefrologiaaldia.org/articulo/diagnostico-y-tratamiento-de-la-recidiva-del-sindrome-hemolitico-uremico-atipico-glomeruloesclerosis-segmentaria-y-focal-hiperoxaluria-amiloidosis-y-glomerulopatias-por-deposito-fibrilar-no-amiloid/)

Por último, como hemos resaltado, la ERC de base no estaba filiada, pudiendo ser el SHUa primario la causa inicial de la nefropatía del paciente.

De esta manera, se estableció el diagnóstico definitivo de SHUa primario en un paciente con un polimorfismo genético de riesgo y varios desencadenantes. Este cambio de diagnóstico tiene unas implicaciones terapéuticas destacadas al estar indicado el tratamiento de mantenimiento con bloqueantes de C5 para evitar nuevos brotes de la enfermedad.

Para concluir, con este caso queremos resaltar la importancia de encuadrar todas las fichas disponibles a la hora de establecer el diagnóstico de los pacientes y que en algunos casos, puede variar a lo largo del tiempo, pudiendo tener implicaciones terapéuticas a largo plazo.

Otro mensaje importante que queremos transmitir es no olvidar nunca la etiología de la ERC de base, en especial en los pacientes trasplantados, y en aquellos en los que no esté determinada intentar buscar su causa de manera incansable. Para ayudarnos a ello, en la actualidad, disponemos del estudio genético que, siempre que se pueda llevar a cabo, nos puede arrojar información valiosa sobre la enfermedad de los pacientes.

Bibliografía

1. Avila Bernabeu AI, Cavero Escribano T, Cao Vilarino M. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: New Challenges in the Complement Blockage Era. Nephron. 2020;144(11):537-549. doi: 10.1159/000508920.
2. Gómez Delgado I, Sánchez-Corral P. Contribución de variantes funcionales y cuantitativas del Factor H y las proteínas FHRs (Factor H-Related proteins) del Complemento en patología renal. Nefrologia [Internet]. 2022;42(3):280–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.003

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/sindrome-hemolitico-uremico-atipico-en-trasplantado-renal-primario-o-secundario/