

## CASUÍSTICA

# USO DE ECULIZUMAB EN SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO TÍPICO: UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN EL COMPROMISO NEUROLÓGICO SEVERO. REPORTE DE DOS CASOS

## *USE OF ECULIZUMAB IN TYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: A THERAPEUTIC OPTION IN SEVERE NEUROLOGICAL COMPROMISE. TWO CASES REPORT*

Lidia Ghezzi<sup>1</sup>, Andrea Exeni<sup>2</sup>, Jenny Velasco<sup>1</sup>, Tatiana Barrionuevo<sup>1</sup>, Paula Coccia<sup>1</sup>, Verónica Ferraris<sup>1</sup>, Lorena Freyle Fraija<sup>2</sup>, Débora Cisnero<sup>2</sup>, María Paula Rigali<sup>2</sup>

1) Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

2) Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 40 (01): 39-45

### RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico típico es una enfermedad endémica en América Latina. Argentina es uno de los países con más casos reportados, con una tasa de diez casos cada 100.000 menores de cinco años. Es la primera causa de insuficiencia renal aguda, y responsable del 9 % de los trasplantes renales. Esta patología se caracteriza por una tríada clásica: anemia microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. El principal agente etiológico del Síndrome Urémico Hemolítico es la bacteria *Escherichia coli*, productora de la toxina Shiga. El Síndrome Urémico Hemolítico tiene una mortalidad aguda inferior al 5 %.<sup>(1-2)</sup>

Existe evidencia acerca del rol activo de la shiga toxina en la activación del complemento a través de su unión al factor H. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-9), por su alta afinidad a C5 de la cascada del complemento. Su infusión está aprobada para el tratamiento del Síndrome Urémico Hemolítico atípico, planteándose su utilidad en casos de Síndrome Urémico Hemolítico típico grave con compromiso neurológico severo como alternativa

para inhibir la cascada de complemento, y así detener el daño producido por la toxina.

Se presentan dos casos de pacientes pediátricos con diagnóstico Síndrome Urémico Hemolítico con rescate de Shiga toxina, con compromiso neurológico grave y que recibieron tratamiento con eculizumab con respuesta favorable.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome urémico hemolítico típico; eculizumab; anuria; terapia de reemplazo renal; plasmaféresis; sistema nervioso central

### ABSTRACT

Hemolytic Uremic Syndrome is an endemic disease in Latin America. Argentina is one of the countries where most cases are reported, with a rate of ten cases per 100,000 children under five years old. It is the first cause of acute renal failure (ARF), and responsible for 9% of kidney transplants. This pathology is characterized by a classic triad: microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. The main etiological agent of HUS is the bacterium *Shiga toxin-producing Escherichia coli*. HUS has an acute mortality lower than 5 %.

There is evidence of the active role of the Shiga toxin in the activation of the complement by binding to factor H. Eculizumab is a monoclonal antibody which inhibits the formation of the membrane attack complex (C5b-9), given its great affinity for C5 of the complement cascade. Its infusion is approved to treat atypical HUS, posing its usefulness to treat severe typical HUS with acute neurological involvement as an alternative to inhibit the complement cascade and stop toxin damage.

We present two pediatric patients with SUH diagnosis with shiga toxin rescue; these patients, who showed severe neurological involvement, were treated with Eculizumab and had a favorable response.

**KEYWORDS:** typical hemolytic uremic syndrome; eculizumab; anuria; renal replacement therapy; plasmapheresis; central nervous system

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) típico es la causa más común de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en pediatría. En Argentina es la segunda etiología que lleva a la enfermedad renal crónica (ERC) y al trasplante renal (TxR).<sup>(1)</sup>

En nuestro país, cada año se registran entre 12 y 14 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años. Así, la incidencia acumulada de la enfermedad ha alcanzado recientemente 500 nuevos casos por año.<sup>(1)</sup>

En el 90 % de los casos, el SHU es causado principalmente por *E. coli* productora de verotoxina (STEC); serotipo O157:H7. En el 85 al 90 % de los casos, el SHU típico se resuelve sin más secuelas dentro de la semana siguiente de su comienzo.<sup>(2)</sup> Entre el 10 al 15 % de los niños afectados por STEC desarrollan SHU, con un periodo prodrómico de 7 a 14 días.<sup>(2)</sup>

En el SHU típico, aproximadamente el 25 % de los pacientes muestran compromiso de sistema nervioso central (SNC) y un 4 % aproximadamente, presentan secuelas neurológicas severas con riesgo de muerte o con

secuelas graves y/o limitantes a largo plazo.<sup>(2-3,6)</sup>

Desafortunadamente, hasta ahora, no ha habido ningún tratamiento estandarizado para los síntomas y signos neurológicos, tales como convulsiones, parálisis y coma.<sup>(7)</sup>

El mecanismo fisiopatológico primario del SUH es el daño endotelial causado por la toxina

Shiga seguido de activación de la cascada del complemento,<sup>(3-6)</sup> que conduce a la trombosis microangiopática principalmente en el riñón. Otros órganos pueden ser afectados por daños microvasculares y celulares. La mayoría de las veces, el daño renal no es permanente y la función renal se recupera en un 90 % casos, con requerimiento dialítico transitorio entre 50 y 75 % de los casos. Sin embargo, así como la insuficiencia renal, el compromiso del SNC juega un papel importante en la patología del SUH, representando la causa más frecuente de muerte.<sup>(3-6)</sup>

## Eculizumab

La utilización de esta droga fue aprobada por primera vez en 2007 para la hemoglobinuria paroxística nocturna, y posteriormente en 2011 para SUH atípico (SUHa).

El SUHa está asociado a alteraciones genéticas o adquiridas del complemento, que incluyen mutaciones en las proteínas reguladoras de complemento o formación de anticuerpos anti factor H. Su tratamiento aprobado, entonces, es el Eculizumab (Soliris), que se trata de un anticuerpo tipo IgG monoclonal humanizado generado con tecnología de ADN recombinante, que se une con alta afinidad a C5 y bloquea su escisión a C5a y C5b e impide la formación de C5b-9 conocido como Complejo de Ataque de Membrana.

Debido al mecanismo involucrado en la activación de la vía alterna del complemento por parte de la shiga toxina, y al catastrófico desenlace clínico de los pacientes con compromiso neurológico severo, se plantea como alternativa terapéutica para detener el daño neurológico, sus secuelas y el riesgo de vida que implica para el paciente.<sup>(2)</sup>

## RESULTADOS

En el caso 1, se trata de un paciente internado en el Hospital Italiano de Buenos Aires de seis años de edad, masculino, con antecedente de siete días de diarrea y que dos días previos a la internación presenta diarrea con sangre.

Al ingreso se interpretó como cuadro de shock hipovolémico secundario a foco enteral, con colitis hemorrágica. Recibió expansión con solución fisiológica a 100 ml/kg. Se medicó con metronidazol-gentamicina.

Laboratorio al ingreso hospitalario: Hematocrito 45 %, Glóbulos Blancos 6400/mm<sup>3</sup>, recuento plaquetas 107.000/mm<sup>3</sup>, urea 21 mg/dl, creatinina 0.39 mg/dl. (**Tabla 1**)

Al quinto día de internación se observó anemia hemolítica y plaquetopenia con caída

de filtrado glomerular, insuficiencia renal aguda (IRA), valores uremia de 50 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, e incremento de los parámetros de hemólisis; LDH 1600 UI, con activación de la vía alterna del complemento (C3:43 mg/dl y C4:5 mg/dl) en contexto de sedimento urinario con macrohematuria. Como parámetros de hemólisis intravascular el paciente presentó en el frotis en sangre periférica la presencia de esquistocitos con niveles altos de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) 3000 UI y niveles indetectables de haptoglobina. En el día siete las tres determinaciones de Shiga toxina fueron negativas, por lo que se envió anti LPS al Instituto Malbrán siendo positivo para E. coli O145.

Anca C y P negativos, FAN (-), anti DNA (-). (**Tabla 1**)

**Tabla 1.** Datos de laboratorio (días 1, 2 y 5)

Datos de Laboratorio	Día 1	Día 2	Día 5
Hematocrito (%)	45	34	24
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	6.400	13.600	13.200
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	107.000	105.000	56.000
Urea (mg/dl)	21	17	50
Creatinina (mg/dl)	0.39	0.39	1
Ionograma Na/K/Cl (mEq/L)	136/4/104	138/3.7/116	141/3/65
Estado Ácido Base*	7.32/45/20/-3	7.36/25/17/-8	7.39/43/25/1.5
Haptoglobina	-	-	< 3
LDH (UI/L)	-	221	1.600
Complemento C3/C4 (mg/dl)	-	-	43/5
Reticulocitos	0.7	2.2	2.6
Orina completa: ph/densidad	6/1020	6/1005	6/1020 proteinuria++++ Hematuria 10-20 x campo

\*Estado Ácido Base: ph/PCO<sup>2</sup>/HCO<sup>3</sup>/exceso base; \*\*LDH: lactatodeshidrogenasa

Homocisteína 7.3 umol/L (normal: 7-12 umol/L)/ Vitamina B12: 406 pg/ml (200-500 pg/ml). Ecografía abdominal: aumento difuso de la ecogenicidad renal, aumento del grosor de la pared del colon.

Al día siete presentó disminución del ritmo diurético con anuria, deposiciones sanguinolentas,

y sensorio con tendencia al sueño. Comenzó hemodiálisis y plasmaféresis. Al día nueve, coincidente con el pasaje de plasmaféresis a días alternos, se observó hipertensión arterial (HTA) severa, presión arterial máxima: 140/100 mmHg y presión arterial media (PAM) de 120 mmHg (Pc95 PA 115/74 mm/Hg); requirió infusión

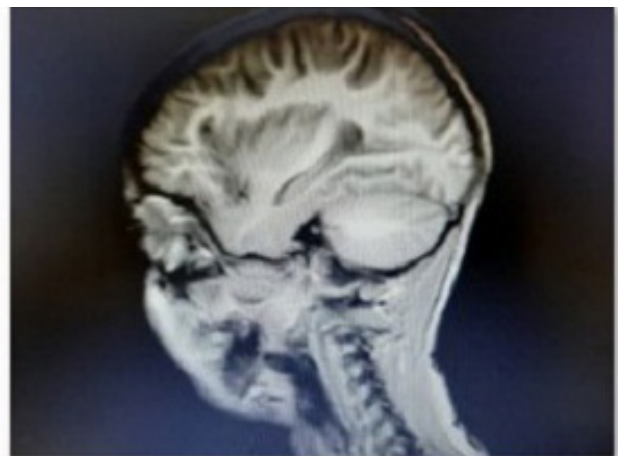
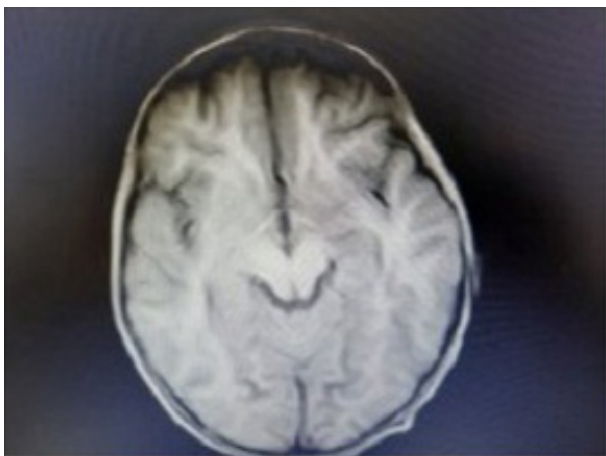
de nitroprusiato de sodio, triple medicación antihipertensiva con enalapril, doxazosina y propranolol.

Posteriormente, el paciente presentó convulsiones con depresión del sensorio e ingresó en asistencia respiratoria mecánica (ARM). Se realizó TC cerebro que informó hipodensidades subcorticales en proyección fronto-parieto-occipital bilateral, compatibles con procesos

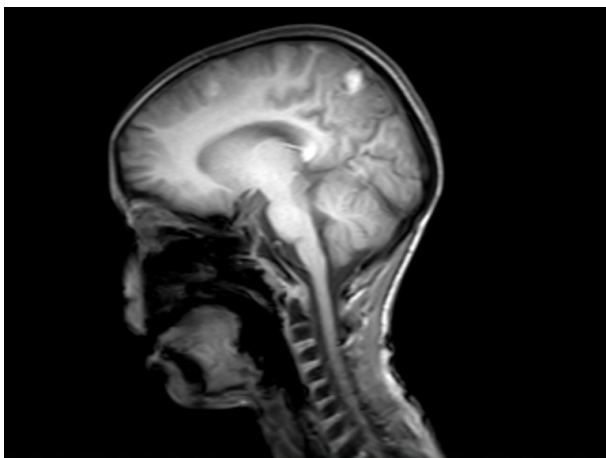
isquémicos en evolución y múltiples imágenes hiperdensas compatibles con componente hemorrágico intraparenquimatoso parietal y occipital (**Figura 1**).

Se realizó como estudio complementario RM de cerebro: múltiples lesiones hiperintensas en FLAIR. Edema vasogénico, hematomas intraparenquimatosos (frontal y parietal izquierdo), signos compatibles con PRESS. (**Figura 2**)

**Figura 1.** TC cerebro



**Figura 2.** RM cerebro



Al día diez, surgió en el interrogatorio antecedente familiar dudoso de SUHa. Que finalmente resultó ser SUH típico.

Se determinó en la Academia Nacional de Medicina C5b-9: 1151 ng/ml (rango valor normal: 172-355 ng/ml), se solicitó actividad e inhibidor

de ADAMTS 13, y detección de anticuerpos anti ADAMTS 13: siendo ambos resultados dentro de límites normales. Comenzó tratamiento con Eculizumab según protocolo con franca mejoría clínica y neurológica.

En resumen, el paciente requirió treinta días de internación, estuvo diez días en anuria, requirió tres días de ARM, recibiendo en total seis sesiones de plasmáferesis y dos dosis de Eculizumab.

Egresó con el siguiente laboratorio: Hto 26%, glóbulos blancos 5800/mm<sup>3</sup>, recuento plaquetas 286.000/mm<sup>3</sup>, uremia 44 mg/dl, creatinina 0.5mg/dl; C3 100 mg/dl, C4 23 mg/dl,

LDH 249 UI, haptoglobina 25 mg/dl. Medio interno normal. C5b-9 muy elevado durante el episodio de depresión neurológica que luego se normalizó.

Se suspendió Eculizumab con estudio genético sin mutaciones asociadas a SUHa. Luego de un año, el paciente se encuentra sin secuelas

neurológicas, con función renal normal y sin microalbuminuria patológica, normotenso y sin recurrencia de la enfermedad.

En el caso 2, se trata de un paciente de 9 años de edad, tratado en el Hospital Universitario

Austral, derivado con diagnóstico de SUH diarrea positivo con resultado de Coprocultivo negativo.

Se trata de un paciente previamente sano, que inició con cuadro de tres días de evolución caracterizado por disentería, fiebre y dolor abdominal tipo cólico. Consultó a centro asistencial en su lugar de origen (La Pampa) donde ingresó en regular estado general, se

realizó diagnóstico de SUH diarrea positivo con resultado de coprocultivo negativo y se derivó al Hospital Universitario Austral. Al ingreso presentaba deshidratación leve, vigil y reactivo, insuficiencia renal aguda con anemia, plaquetopenia y acidosis metabólica. Laboratorio inicial mostró glóbulos blancos 15.420/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 10,3 g/dl, hematocrito 28.1 %, recuento plaquetas 44.000/mm<sup>3</sup>, urea 267 mg/dl, creatinina 8.2 mg/dl, ácido úrico 12 mg/dl, GOT 68 U/l TGP 186. U/L.

Estado ácido base venoso: 7.28/33/37/17/-8.6 ionograma Na 134 meq/l potasio 4 meq/l cloro 99 meq/l LDH 3956. U/L. (**Tabla 2**)

**Tabla 2.** Datos de laboratorio (días 1, 5, 10, 15 y 20)

Laboratorio	Día 1	Día 5	Día 10	Día 15	Día 20
Hematocrito (%)	28.1	28.4	32.7	34	34
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	15.400	9.7	8.850		5.270
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	44.000	83.000	348.000	332.000	215.000
Urea (mg/dl)	267	206	117	115	93
Cr (mg/dl)	8.2	10.3	9.7	7.6	3.3
Ionograma Na/K/Cl (mEq/L)	134/4/99	139/3.7/97	130/4/88	134/4/93	135/4.1/101
EAB	7.28/33/17/8.6	7.31/53/26/-0.8		7.41/49.5/30.4/4.3	7.35/48/26/-0.4
LDH (UI/L)	3.956	4.342	767		
C3-C4 (mg/dl)	98/16	-	-	-	-
Orina completa	anuria	anuria	anuria	anuria	anuria

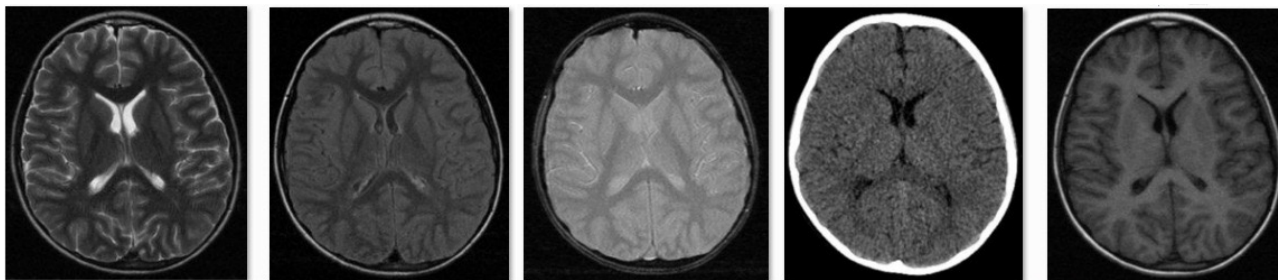
Continuó con empeoramiento clínico y analítico, presentando oligoanuria y por lo tanto, se indicó comenzar con diálisis peritoneal.

A las 24 horas presentó movimientos incoordinados de miembro superior con retroversión ocular e hipertensión. TC y resonancia magnética de cerebro normales. Polisomnográfico patológico. Evolucionó a coma con requerimiento de RM. (**Figura 3**)

Se plantearon como diagnósticos diferenciales SUH típico con compromiso neurológico severo vs SUH atípico. Por este motivo, se decidió iniciar Eculizumab 600 mg a pasar en una hora y media, dentro de las 6 horas

de iniciado el deterioro neurológico franco (previa aplicación de vacuna antimeningocócica ACWY y profilaxis con amoxicilina). A los 45 minutos de iniciada la infusión de Eculizumab se observó mejoría neurológica franca con lucidez y capacidad de contestar preguntas complejas. El paciente se recuperó neurológicamente por completo.

Luego se recibió resultado positivo para STEC 0157: H7/atx2a/atx2C. Resultado de actividad de ADAMTS 13 y complemento normal. No requirió otra dosis de Eculizumab.

**Figura 3.** TC y RM cerebral dentro de límites normales

## DISCUSIÓN

Pape *et al.*, demostraron en su análisis retrospectivo que el uso temprano de Eculizumab se asoció con una evolución favorable del compromiso severo del SNC en niños con SUH típico.<sup>(3)</sup>

Walsh *et al.*, concluyen en su revisión que el beneficio del uso de Eculizumab como tratamiento específico del SUH típico ha sido difícil de establecer.<sup>(2)</sup>

El SUH típico con compromiso neurológico severo, representa un cuadro de alta morbimortalidad que amenaza la vida y lleva a una enfermedad neurológica grave a largo plazo.<sup>(1-3)</sup>

Recientemente, Walsh y Johnson han publicado una revisión acerca del uso de Eculizumab en SUH típico,<sup>(2)</sup> que evalúa los riesgos y beneficios de esta indicación propuesta, aunque debido a la falta de ensayos clínicos controlados y randomizados, es difícil concluir si realmente existe un efecto beneficioso del uso de la droga en SUH típico.

Existen actualmente dos ensayos doble ciego controlados con el fin de aportar pruebas para guiar el uso de esta terapia en el SUH típico. Comparan la utilización de Soliris vs. placebo: ECULISHU en Francia enfocado en el compromiso renal y el estudio ECUSTEC en Reino

Unido, evaluando el riesgo global de la enfermedad.<sup>(2)</sup>

Son necesarios más estudios acerca del beneficio de la infusión de Eculizumab en casos puntuales, para poder establecer una guía terapéutica en pos de disminuir o evitar las

secuelas neurológicas severas e incluso la muerte del paciente.

Mehtap *et al.* describieron que la patogénesis de SHUa puede ser desencadenada por STEC, considerando que la shigatoxina tipo 2 (Stx2) es el principal factor de virulencia de la

STEC, que desencadena la activación del sistema del complemento, especialmente en un paciente con un déficit del Factor H. Muchos estudios han demostrado que Stx2 puede ser aceptado como un nuevo ligando para Factor H. Estos pacientes, inclusive, se benefician de la infusión de Eculizumab para disminuir o evitar las secuelas neurológicas severas e incluso la muerte.<sup>(15)</sup>

## CONCLUSIÓN

En conclusión, en los casos de SUH con compromiso neurológico, la administración temprana de Eculizumab podría ser una alternativa para reducir las secuelas neurológicas a largo plazo. El uso de Eculizumab (*Soliris*), disminuiría el daño mediado por el complemento (microangiopatía trombótica) y se debería considerar su uso en pacientes con SUH típico con compromiso neurológico severo.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

1) Adragna M, Balestracci A. Capítulo 19. En: *Nefrología*

- pediátrica*. 3ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2017, pp. 171-80.
- 2) Walsh PR, Johnson S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(9):1485-92.
  - 3) Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in typical hemolytic uremic syndrome (HUS) with neurological involvement. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(24):e1000.
  - 4) Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9464):1073-86.
  - 5) Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):658-69.
  - 6) Pennington H. *Escherichia coli* O157. *Lancet*. 2010;376(9750):1428-35.
  - 7) Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169(1):7-13.
  - 8) Eriksson KJ, Boyd SG, Tasker RC. Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):434-5.
  - 9) Otukesh H, Hoseini R, Golnari P, Fereshtehnejad SM, Zamanfar D, Hooman N, et al. Short-term and long-term outcome of hemolytic uremic syndrome in Iranian children. *J Nephrol*. 2008;21(5):694-703.
  - 10) Rooney JC, Anderson RM, Hopkins IJ. Clinical and pathologic aspects of central nervous system involvement in the haemolytic uraemic syndrome. *Proc Aust Assoc Neurol*. 1971;8:67-75.
  - 11) Sheth KJ, Swick HM, Haworth N. Neurological involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol*. 1986;19(1):90-3.
  - 12) Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1218-28.
  - 13) Rees L. Atypical HUS: time to take stock of current guidelines and outcome measures? *Pediatr Nephrol*. 2013;28(5):675-7.
  - 14) Gitiaux C, Krug P, Grevent D, Kossorotoff M, Poncet S, Eisermann M, et al. Brain magnetic resonance imaging pattern and outcome in children with haemolytic-uraemic syndrome and neurological impairment treated with eculizumab. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(8):758-65.
  - 15) Çelakil ME, Yücel BB, Bek K. CFH and CFB mutations in Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome in a 6-year-old boy. *Paediatr Int Child Health*. 2019:1-3.

---

Recibido: 4 de septiembre de 2019

En su forma corregida: 7 de octubre de 2019

Aceptación final: 29 de octubre de 2019

Dra. Lidia Ghezzi

Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

e-mail: lidia.ghezzi@hospitalitaliano.org.ar