

Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica Recorrente Após Transplante Renal - Relato de Caso

Recurrent Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Renal Transplantation - Case Report

Maria Luísa Pereira Gomes^{1*}, Vilmar de Paiva Marques², Lucas Miranda Amgarten³, Marlene Antônia dos Reis⁴

RESUMO

Introdução: A síndrome hemolítico-urêmica é caracterizada por anemia hemolítica não-imune, plaquetopenia e insuficiência renal. Pode ser subdividida em formas típica (SHU) e atípica (SHUa), sendo a última associada a pior prognóstico, maior progressão para doença renal em estágio terminal e recorrência após o transplante renal. **Relato de caso:** Paciente de 47 anos, com doença renal de base de causa indeterminada, admitida no serviço para realização de retransplante renal com doador falecido, alegando ter perdido o primeiro transplante por rejeição crônica. Evoluiu após a realização do transplante atual com função tardia do enxerto, anemia hemolítica não-imune, plaquetopenia e microangiopatia trombótica, evidenciada na biópsia do aloenxerto. Iniciado tratamento com eculizumabe, obtido resposta parcial com as primeiras doses da medicação, porém, sem recuperação satisfatória da função do enxerto, necessitando retornar ao tratamento dialítico. **Discussão:** Relatamos um caso de retransplante renal, que desenvolveu um quadro clínico de SHUa, com perda de função do segundo aloenxerto, apesar do uso de eculizumabe, sendo necessário recomeçar tratamento dialítico. Chama a atenção o histórico familiar de doença renal e de perda do primeiro aloenxerto com microangiopatia trombótica (após revisão da biópsia), caracterizando um primeiro episódio de recorrência da doença. A SHUa ainda representa um desafio no diagnóstico clínico das doenças renais, muitas vezes subdiagnosticada e o paciente encaminhado para o transplante renal como causa indeterminada. Tal aspecto pode ter um efeito fundamental na sobrevida do enxerto e do transplantado renal, em decorrência da real possibilidade da recorrência desta doença após a realização do transplante renal.

Palavras-chave: Síndrome Hemolítico-Urêmica Atípica; Transplante de Rim; Microangiopatias Trombóticas.

¹ Médica graduada pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG - Brasil.

² Professor Doutor na Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Nefrologia, Uberaba, MG - Brasil.

³ Médico graduado pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG - Brasil.

⁴ Professora Doutora na Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Patologia, Genética e Evolução, Uberaba, MG - Brasil.

Instituição:

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Maria Luísa Pereira Gomes
E-mail: marialuisapgomes@hotmail.com

Recebido em: 27/07/2020.

Aprovado em: 24/08/2020.

ABSTRACT

Introduction: Hemolytic-uremic syndrome is characterized by non-immune haemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure. It can be subdivided into typical (SHU) and atypical (SHUa) forms, the latter being associated with worse prognosis, greater progression to end stage renal disease and recurrence after renal transplantation. **Case report:** A 47-year-old patient with renal disease with an indeterminate cause was admitted to the service for renal transplant with a deceased donor, claiming to have lost the first transplant due to chronic rejection. It evolved after performing the current transplantation with late graft function, non-immune hemolytic anemia, thrombocytopenia and thrombotic microangiopathy, evidenced in the allograft biopsy. Initiated treatment with eculizumab, obtained partial response with the first doses of the medication, however, without satisfactory recovery of graft function, needing to return to the dialysis treatment. **Discussion:** We report a case of renal retransplantation, which developed a clinical picture of SHUa, with loss of second allograft function, despite the use of eculizumab, and need to restart dialysis treatment. The family history of renal disease and loss of the first allograft with histological findings of thrombotic microangiopathy (after biopsy review) is interesting, which characterize a first episode of recurrence of the disease. SHUa still represents a challenge in the clinical diagnosis of renal diseases, often underdiagnosed and the patient referred for renal transplantation as an indeterminate cause. This aspect may have a fundamental effect on graft and renal transplant survival, due to the real possibility of recurrence of this disease after renal transplantation.

Keywords: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome; Kidney Transplantation; Thrombotic Microangiopathies.

INTRODUÇÃO

As microangiopatias trombóticas (MATs) correspondem a um grupo de doenças semelhantes em características clínicas e patológicas, caracterizadas pela presença de anemia hemolítica não-imune, lesões de órgãos-alvo e plaquetopenia, com ênfase para a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), a síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia), a coagulação intravascular disseminada (CIVD) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU)^{1,2}.

A SHU é uma forma de apresentação da MAT com comprometimento da função renal, podendo ocorrer de uma forma típica, associada à infecção por bactérias produtoras de toxina *Shiga-like* (como *Escherichia coli* O157:H7) ou atípica (SHUa), caracterizada por ativação descontrolada da via alternativa do sistema complemento¹. Tal descontrole é decorrente de mutações genéticas e da presença de gatilhos ambientais, como gestação, infecções e, no cenário do transplante renal, drogas imunossupressoras, rejeição de aloenxerto e lesão por isquemia-reperfusão³⁻⁴.

A SHUa é responsável por 10% dos casos de SHU, sendo associada a pior prognóstico, múltiplos episódios de recorrência e maior progressão para doença renal em estágio terminal (DRET)^{3,5}. Dentre os tratamentos propostos para a SHUa pode-se citar o uso de plasma fresco, plasmáfereze e eculizumabe, um inibidor da via terminal do complemento^{4,6}. Devido a essa associação com DRET, transplantes renais em portadores de SHUa ainda constituem um desafio à prática clínica, embora o uso de eculizumabe, tanto para prevenir recorrência da doença no aloenxerto quanto para seu tratamento, tenha melhorado o desfecho nestes casos^{4,7-10}.

O objetivo deste artigo é descrever um caso de recorrência de SHUa após um retransplante renal, tratada com eculizumabe, sem resposta satisfatória, com posterior evolução para perda do enxerto.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Mulher de 47 anos, admitida para realização de um segundo transplante renal com doador falecido.

O acompanhamento prévio era realizado em outro serviço, com história de DRET e hemodiálise (HD) há cerca de treze anos devido a provável glomerulopatia crônica e hipertensão arterial sistêmica. História familiar positiva para DRET, com dois irmãos em programa dialítico.

Primeiro transplante renal há 6 anos e 6 meses, com doador vivo não-relacionado, com perda do enxerto há cerca de três anos por provável rejeição crônica, quando retornou ao programa de HD.

No momento do retransplante, a paciente apresentava um painel de reatividade de 17%, com prova cruzada negativa e compatibilidade A1 B1 DR1. Por se tratar de um retransplante, foi submetida à indução com timoglobulina, dose total de 4,6mg/Kg, prescrito ganciclovir profilático e a imunossupressão de manutenção foi feita com tacrolimus, prednisona e micofenolato de sódio. As sorologias da receptora e do doador eram todas negativas e a paciente se encontrava clínica e laboratorialmente em boas condições para o transplante.

Evoluiu no pós-transplante inicial com oligo-anúria, necessitando de HD, sendo realizada biópsia do enxerto no 7º dia do transplante com achados de necrose tubular aguda (NTA), arterioesclerose hialina discreta e espessamento fibroelástico intimal discreto em artéria interlobular. Manteve-se dependente da diálise, sem diurese, evoluindo durante a internação com quadros de infecção do trato urinário (ITU) e do cateter de duplo lúmen, sendo então submetida à antibioticoterapia de amplo espectro. Apresentou, na sexta semana após transplante, exames laboratoriais com anemia de característica hemolítica (aumento de DHL e bilirrubina indireta) e plaquetopenia. Repetiu-se a biópsia do enxerto na sétima semana (figura 1), na qual havia quadro de microangiopatia trombótica, arterioesclerose hialina moderada, além de repercussões tubulointersticiais discretas, com imunomarcação para C4d negativa. A biópsia do primeiro transplante (figura 2), feita em outro serviço, foi revisada e o quadro morfológico era de microangiopatia trombótica com espessamento concêntrico intimal em artéria interlobular, “bulbo de cebola” e obstrução do lúmen por trombos.

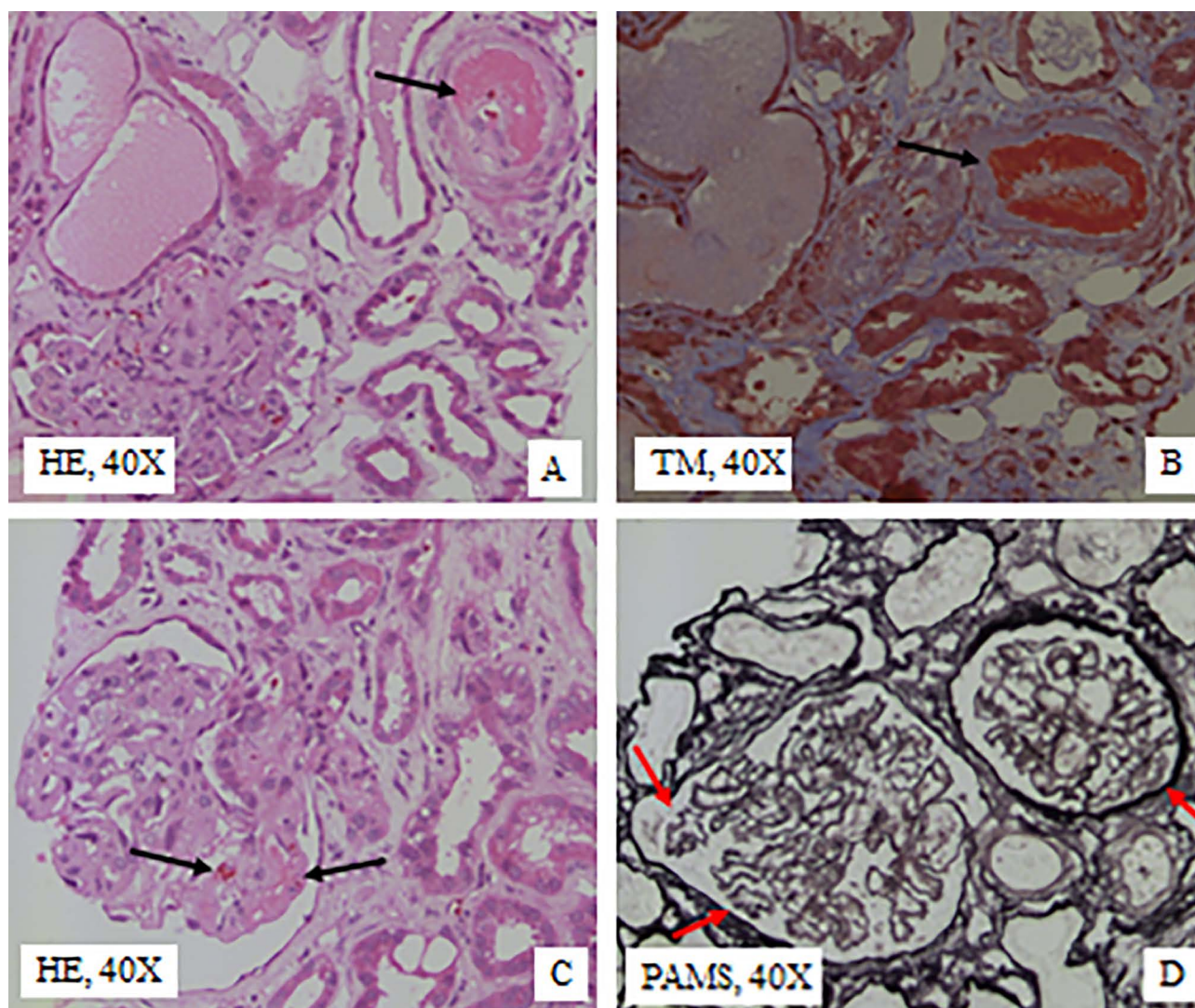


Figura 1. Biópsia no segundo transplante, doador falecido. A e B: Espessamento mucoide na íntima de artéria interlobular com trombos, material amorfo eosinofílico (setas), A: HE - hematoxilina eosina, objetiva 40X e B: TM - Tricrômico de Masson, objetiva 40X). C: glomerúlo com endoteliose, edema endotelial com diminuição da luz capilar e hemácias fragmentadas, presas na parede capilar (setas), B: HE - hematoxilina eosina, objetiva 40X; C: glomerúlos com irregularidades na membrana basal, duplicação e enrugamento (setas), C: PAMS – prata metenamina, objetiva 40X.

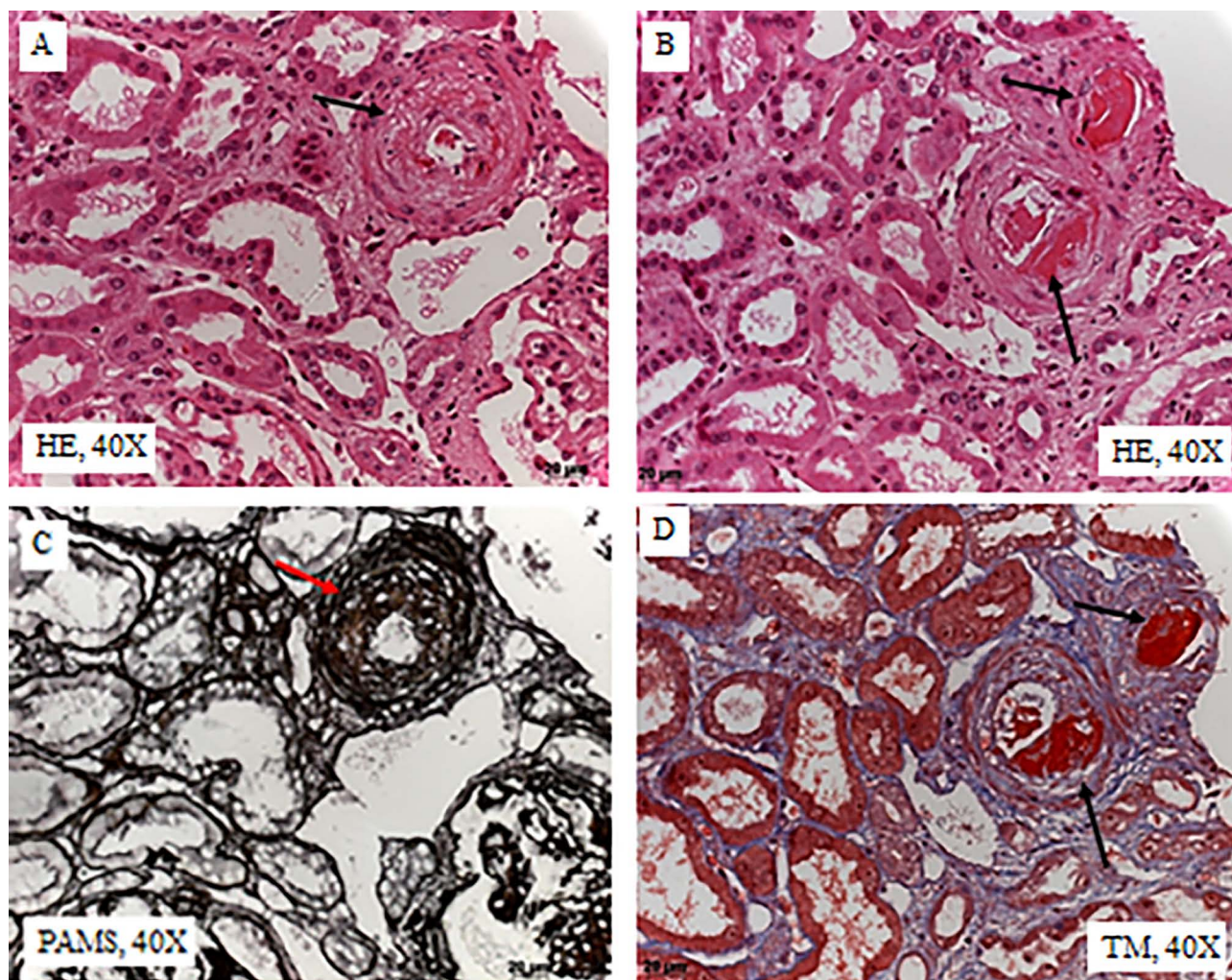


Figura 2. Revisão da Biópsia no primeiro transplante, doador vivo. A e C: artéria interlobular com espessamento concêntrico intimal “bulbo de cebola” (seta). A: HE - hematoxilina eosina, objetiva 40X e C: PAMS – prata metenamina, objetiva 40X. B e D: artéria interlobular com espessamento intimal e trombos, material amorfo eosinofílico (setas), B: HE - hematoxilina eosina, objetiva 40X e D: TM - Tricrômico de Masson, objetiva 40X).

Os níveis sanguíneos de tacrolimus encontravam-se em 4,2ng/ml, com a medicação suspensa após o resultado da biópsia e a detecção do componente hemolítico. Discutido o caso com a equipe de Hematologia, e considerando-se a hipótese de SHUa recorrente após o transplante renal, foi iniciado tratamento com eculizumabe na oitava semana (53º dia de internação hospitalar), no esquema de uma dose por semana durante as primeiras 04 semanas, seguido por manutenção em doses quinzenais. Porém, a paciente não apresentava aderência adequada à terapêutica.

Após o início da administração do eculizumabe a paciente apresentou uma melhora do seu estado clínico geral, embora tenha apresentado quadro de endocardite bacteriana, necessitando de antibioticoterapia prolongada. Recebeu alta em uso do esquema de eculizumabe, em programa regular de hemodiálise três vezes por semana e posterior suspensão da imunossupressão do transplante.

DISCUSSÃO

A SHUa faz parte do grupo das MATs, e possui tendência à recorrência e ao desenvolvimento de DRET^{3,5}.

Tem origem em mutações genéticas relacionadas ao sistema complemento, associadas a fatores desencadeantes como gestação, infecções, uso de drogas imunossupressoras, rejeição de aloenxerto renal e lesão por isquemia-reperfusão³⁻⁴. A ativação descontrolada do sistema complemento deve-se a mudanças no cofator H, cofator I, na proteína cofator de membrana, na trombomodulina, a um ganho de função em C3 e no cofator B, bem como a presença de anticorpos anti-fator H e anti-fator I^{3-4,11}. Tais alterações foram documentadas em até 70% dos casos de SHUa, sendo os demais pacientes, provavelmente, portadores de mutações ainda não documentadas^{3-4,11}.

Em nosso relato, a paciente iniciou HD aos 34 anos de idade, com história familiar de dois irmãos também em diálise, tendo sido submetida ao primeiro transplante renal há 6 anos e 6 meses. Não haviam dados clínicos prévios sobre a causa da doença renal de base, atribuída a uma glomerulopatia, e da perda do primeiro enxerto renal, informada como rejeição crônica. No entanto, na revisão da biópsia renal do primeiro enxerto, o quadro era MAT, podendo ser inclusive recorrência de SHUa, que poderia ter sido a causa da doença renal crônica, não diagnosticada previamente.

Após a realização do segundo transplante renal com doador falecido em nosso serviço, a paciente evoluiu com disfunção do enxerto e necessidade de hemodiálise desde o início, apresentando episódios de ITU e infecção em cateter de diálise, seguido pelo desenvolvimento de um quadro de anemia hemolítica microangiopática. Realizou duas biópsias do enxerto, que mostraram achados de NTA na primeira e MAT na segunda, levando ao diagnóstico de SHUa recorrente após o transplante renal, associada a fatores desencadeadores, como o processo de isquemia-reperfusão, infecções e uso de tacrolimus, como descrito por Zhang et al e Okumi et al³⁻⁴.

O tratamento com eculizumabe foi então iniciado após sua disponibilização, em menos de semana após o diagnóstico, em esquema de quatro doses semanais, seguido por manutenção de dose quinzenal. Teixeira et al e Ikeda et al, em relatos prévios, mostraram boa resposta ao uso de eculizumabe em casos de SHUa após transplante renal, evidenciado já poucos dias após o seu início, conforme pudemos observar em nossa paciente, que apresentou melhora do seu estado clínico geral, queda nos níveis de DHL, ascensão no número de plaquetas, tendência à manutenção de hemoglobina em níveis ainda caracterizados em anemia mas sem queda expressiva⁷⁻⁸. Porém, não houve recuperação da função do enxerto renal e a paciente se manteve em programa de diálise, sendo suspensa a medicação imunossupressora. Em estudo realizado por Zuber et al, demonstrou-se que a melhora da função renal é inversamente proporcional ao tempo para início do tratamento com eculizumabe após sintomas, não se devendo exceder o intervalo de 14 dias entre doses de manutenção¹². Também demonstrado por Nishimura et al que existem variantes genéticas em C5 responsáveis pela baixa resposta ao uso de seu inibidor¹³.

Desta forma, relatamos um caso de SHUa recorrente após um retransplante renal com desfecho desfavorável do enxerto, apesar da terapia com eculizumabe, com perda do primeiro transplante também por recorrência da doença. Estes dados ressaltam ainda mais a importância de se definir, da forma clínica e patológica mais precisa possível, a etiologia da doença renal crônica de base, a fim de permitir uma programação mais específica dos pacientes em vista ao transplante renal, visando a diminuir a possibilidade de recorrência da doença primária e a melhor sobrevida do enxerto e dos transplantados renais.

REFERÊNCIAS

1. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic Microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am.* 2014; 32(3):649-671.
2. George J, Nester C. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014; 371(7):654-666.
3. Zhang K, Lu Y, Harley K, Tran M. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematology Reports.* 2017; 9(2).
4. Okumi M, Tanabe K. Prevention and treatment of atypical haemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Nephrology.* 2016; 21:9-13.
5. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico-urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología.* 2015; 35:421-447.
6. Kavanagh D, Raman S, Sheerin N. Management of hemolytic uremic syndrome. *F1000Prime Reports.* 2014; 6.
7. Teixeira C, Mota R, Afonso B, Carneiro T, Meira G, Mendonça D. Use of Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after renal transplantation. *J Bras Nefrol.* 2015; 37(1).
8. Ikeda T, Okumi M, Unagami K, Kanzawa T, Sawada A, Kawanishi K et al. Two cases of kidney transplantation-associated thrombotic microangiopathy successfully treated with eculizumab. *Nephrology.* 2016; 21:35-40.
9. Siedlecki AM, Isbel N, Walle J Vande, Eggleston J. J. & Cohen, D J. Eculizumab Use for Kidney Transplantation Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep* 4, 2019; 434-446.
10. Zuber J, Frimat M, Caillard S. Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30(12):2449-2463.
11. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol.* 2013; 2(3):56.
12. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A et al. Eculizumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence in Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2012; 12(12):3337-3354.
13. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky A et al. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab. *N Engl J Med.* 2014; 370(7):632-639.