

Autores: Rafael Marques da Silva, Luciane Monica Deboni, Rodrigo Paludo de Oliveira

A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) é uma doença potencialmente fatal causada pela ativação descontrolada da via alternativa do complemento, que resulta em danos às células endoteliais e microangiopatia trombótica sistêmica (MAT). Aproximadamente 60% dos pacientes com SHUa têm uma disfunção identificada na proteína regulatória do complemento ou mutação genética no complemento. A progressão da SHUa pode ser rápida e grave, e os sintomas são caracterizados por anemia hemolítica, trombocitopenia e lesão de órgãos. A doença afeta predominantemente a vasculatura renal, mas MAT em progressão também pode prejudicar outros órgãos, incluindo o cérebro, coração, intestinos, pâncreas e pulmões. Antes da disponibilidade de eculizumabe, mais de 50% dos pacientes com SHUa foram a óbito, necessitaram diálise ou tiveram lesão permanente nos rins no primeiro ano após o diagnóstico. [1,2]

Historicamente, o manejo de SHUa inclui troca/infusão de plasma (PE/PI), mas os desfechos para adultos com SHUa que receberam PE/PI são ruins; até 56% evoluem para insuficiência renal terminal ou vão a óbito dentro de 1 ano após o diagnóstico. A perspectiva de longo prazo é igualmente preocupante, porque até 79% dos pacientes têm redução permanente da função renal ou doença renal terminal, ou vão a óbito em 3 anos. Transplante renal em pacientes com SHUa historicamente também têm sido mal sucedido, porque cerca de 50% a 71% dos pacientes com SHUa têm perda do transplante em 1 ano, resultante de uma manifestação posterior de MAT. [3,4]

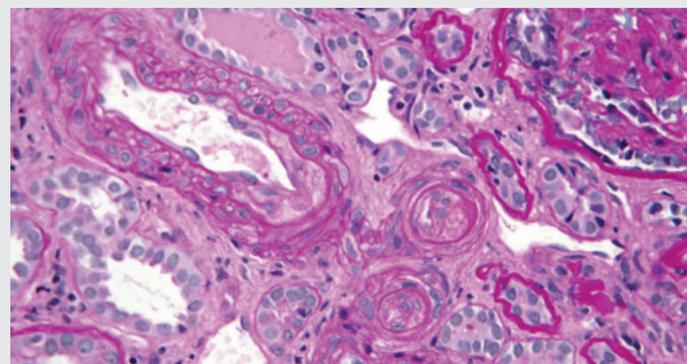
L.M.S.R, feminina, 35 anos, apresentou síndrome HELLP em 20/02/2010, que evoluiu para insuficiência renal crônica e necessidade de hemodiálise. A biópsia renal mostrou, na época, nefrosclerose hipertensiva. Sem doenças prévias.

Em junho de 2012, realizou transplante renal doador-vivo com a irmã e manteve-se estável até outubro de 2013, quando iniciou quadro de aumento da creatinina e biópsia renal que evidenciou microangiopatia vascular.

Realizado teste ADAMTS13, que resultou em atividade de 100%. Com provável diagnóstico de SHUa, optou-se por realizar a PE/PI, mas a paciente recusou-se. Retornou a hemodiálise em agosto de 2014 e, desde então, mantendo anemia refratária e hipertensão de difícil controle.

Em junho de 2016 iniciou novo protocolo para re-transplante renal, porém nossa equipe desejava realizar um transplante com maior segurança, sendo indicado o uso de Eculizumabe e controle da doença, para posteriormente realizar um novo transplante, com mais segurança.

Foi então iniciado o tratamento com Eculizumabe, sendo alcançado controle do processo microangiopático e melhora progressiva do quadro clínico. A paciente encontra-se em uso de Eculizumabe por tempo indeterminado, realizando terapia renal substitutiva com melhor controle pressórico e sem anemia. Aguarda a realização de um novo transplante renal e mantém medicação, devido falta de evidências para suspensão da mesma em casos de recidiva em transplante renal.



**FIGURA 1** - Lesão característica da MAT na biópsia renal. Coloração PAS.

Especula-se que as mutações genéticas parecem constituir fatores de risco, e não a causa direta para a manifestação da doença. Onde a presença de gatilhos ambientais, como infecções respiratórias e intestinais, gravidez, desnutrição pode levar à ativação descontrolada da via do complemento. [2,5]

O diagnóstico de SHUa é um desafio, por se tratar de uma entidade que não possui marcadores específicos e nem sempre se apresenta com a tríade clássica. Assim foi o caso da paciente que não possuía plaquetopenia e já apresentava doença renal prévia. O aumento do conhecimento da patogênese da SHUa foi acompanhado pelo surgimento do Eculizumabe. Este tem demonstrado boa eficiência e segurança terapêutica, porém com poucos estudos de seus efeitos a longo prazo. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, desenvolvido para bloquear a clivagem do C5, inibindo dessa forma, as funções pró-inflamatórias, pró-trombóticas e líticas do complemento, impedindo a evolução da doença. [6]

No caso clínico em questão, a paciente recebeu um diagnóstico tardio de SHUa e apesar da melhora clínica, com controle do processo microangiopático após a introdução do Eculizumabe, não foi possível interromper a realização da terapia renal substitutiva, devido à gravidade da lesão renal já instalada.

A SHUa é uma entidade rara com incidência ainda desconhecida, de alta morbimortalidade, que necessita de importante investigação clínica e laboratorial para realização de um diagnóstico preciso e introdução da terapêutica o mais precoce possível, a fim de interromper a evolução natural da doença e modificar o prognóstico dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keating GM. Eculizumab: a review of its use in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Drugs*. 2013, 73:2053–2066.
2. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011, 6:60.
3. Campistol JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013, 33:27–45.
4. Fremeaux-Bacchi V, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013, 8:554–562.
5. Noris M, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 5:1844–1859.
6. Palma, LMP; Langman, CB. Avaliação crítica de Eculizumabe para a síndrome hemolítico-urêmica atípica. *Journal of Blood Medicine* 2016; 7: 39–72.