

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

A microangiopatia trombótica (MAT) pode ocorrer em várias doenças. No entanto, as doenças mais comumente associadas são a síndrome hemolítica urêmica associada à toxina shiga (SHU), ou atípica (SHUa), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e coagulação intravascular disseminada. SHU é caracterizada pela tríade anemia hemolítica microangiopática (MAHA), trombocitopenia e lesão renal de moderada a aguda grave, enquanto que PTT é definida pela pêntade MAHA, trombocitopenia grave, febre e comumente, comprometimento neurológico e lesão renal aguda mais leve do que na SHU, embora tais características possam ocorrer na SHU também. [1,4]

A SHUa é vista em 5% a 10% dos casos de SHU, podendo ocorrer em qualquer idade e ser esporádica ou familiar. A diminuição da função renal e doença renal terminal (DRT) são reconhecidas como complicações graves da SHUa. 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 DRT. [2,3]

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. [5,6]

O aumento do conhecimento da patogênese da SHUa foi acompanhado pelo surgimento de uma droga, Eculizumabe, a qual age como inibidor da via final do complemento. Nosso objetivo é relatar um caso de paciente com SHUa que apresentou excelente resposta clínica e laboratorial com o uso de Eculizumabe. [3]

Paciente R.L.R.F, feminina, 45 anos, internada no dia 31/10/16 com queixa de cefaléia e perda visual a esquerda. Iniciado tratamento para AVCI.

Possui história prévia de PTT em agosto de 2015, quando foi realizado plasmáfese com controle da doença. Não foi realizado exame ADAMTS13 na ocasião. História familiar de insuficiência renal crônica – pai falecido.

Exames do dia 01/10/16: Hb 14,0; Plaquetas 280000; Cr 0,8; Ur 34.

Evoluiu com febre, anemia hemolítica e insuficiência renal aguda com necessidade de hemodiálise.

Exames do dia 09/11/16: Hb 8,0; Leucócitos 15600; Bastões 6%; Plaquetas 16000; DHL 1540; Reticulócitos aumentados, Cr 6,4; Ur 204; Coombs negativo;

Realizado 3 sessões de plasmáfese e pulsoterapia com metilprednisolona 500 mg por mais 3 dias.

Após 13 dias realizando hemodiálise e realizado plasmáfese não houve melhora significativa da função renal, apesar do controle da anemia hemolítica.

Exames do dia 21/11/16: Hb 9,5; Leucócitos 12340; Bastões 2%; Plaquetas 540000; DHL 540; Cr 6,5; Ur 213; ADAMTS13 45%

A paciente iniciou tratamento com Eculizumabe no dia 26/11/16 com melhora importante da função renal e da anemia.

Biópsia renal do dia 29/11/16: Nefrite tubulo-intersticial e imunofluorescência com traços para C3 e IgA.

Exames do dia 05/12/16: Hb 8,3; Plaquetas 240000; DHL 440; Cr 1,3; Ur 46.

Diante do quadro de anemia hemolítica, plaquetopenia, insuficiência renal aguda com substrato histológico de MAT e exame de ADAMTS13 que era normal, foi feito diagnóstico de SHUa.

Foi iniciado então tratamento com Eculizumabe, sendo que após a segunda dose a paciente já apresentava função renal normalizada, sem necessidade de hemodiálise, mantinha melhora da anemia e redução significativa das provas de hemólise. O Eculizumabe foi administrado por via intravenosa a 900 mg uma vez por semana durante 4 semanas, 1,200 mg na semana 5, e, em seguida, 1.200 mg a cada 2 semanas.

O anticorpo monoclonal humanizado, eculizumabe, liga-se à proteína de complemento C5 com alta afinidade e inibe a sua clivagem para C5a e C5b, evitando assim a formação subsequente do complexo de ataque à membrana (CAM). Eculizumabe foi aprovado em 2011 nos Estados Unidos e logo depois na Europa. Atualmente, a droga tem sido usada em todo o mundo, inclusive liberada pela ANVISA, para o tratamento de SHUa. Um consenso recente recomenda, quase que de maneira uniforme, que uma vez feito o diagnóstico da SHUa, eculizumabe deve ser iniciado imediatamente. [6]

A paciente segue em acompanhamento há 3 meses mantendo-se estável, boa função renal, sem anemia e sem sinais de hemólise. Este caso denota a importância de diagnóstico e tratamento precoces nesta entidade grave que é a SHUa e seu diagnóstico diferencial com a PTT. Eculizumabe é eficaz e mantém remissão a longo prazo, evitando medidas invasivas como a plasmáfese, a qual resolve apenas parcialmente o quadro clínico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zuber J, et al. French Study Group for a HCG Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012, 8:643–657.
2. Legendre CM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013, 368:2169–2181.
3. Licht C, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015, 87:1061–1073.
4. Loirat C, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015.
5. Lira, TLBG. et al. Síndrome hemolítico-urêmica atípica em paciente com glomerulonefrite membranoproliferativa: relato de caso. 13º Congresso Brasileiro de Clínica Médica, 2015.
6. Palma, LMP; Langman, CB. Avaliação crítica de Eculizumabe para a síndrome hemolítico-urêmica atípica. *Journal of Blood Medicine* 2016; 7: 39–72.