

Ecuzumab en el síndrome hemolítico urémico atípico. ¿Hasta cuándo mantenerlo?

Ecuzumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. How long should we maintain it?

Sr. Director:

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es una microangiopatía trombótica (MAT) mediada por el complemento poco frecuente y potencialmente mortal. La aprobación del ecuzumab como tratamiento del SHUa ha mejorado radicalmente la supervivencia de esta entidad. La duración óptima del tratamiento en riñones nativos sigue siendo objeto de debate^{1,2}.

Presentamos el caso de un varón de 26 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que es trasladado a nuestro hospital por fracaso renal agudo oligúrico que precisa de hemodiálisis, anemia severa y trombocitopenia. El estudio de anemia y frotis sanguíneo realizado fue compatible con anemia hemolítica no inmune.

Ante la sospecha de MAT, analizamos actividad de ADAMTS13 siendo normal. La PCR de toxina SHIGA y coprocultivo fueron negativos. Tras exclusión de otras causas secundarias de MAT se estableció el diagnóstico de SHUa. Se solicita estudio genético y de factores del complemento. Iniciamos vacunación frente a meningococo B y ACW135Y, y profilaxis con ciprofloxacino. Se realiza biopsia renal en la que se observan glomérulos con engrosamiento de paredes capilares, necrosis fibrinoide segmentaria y focal, abundantes esquistocitos, y semilunas en 3 glomérulos. Las arteriolas presentan necrosis fibrinoide y esquistocitos en su pared, así como trombos intraluminales (fig. 1).

Al cuarto día del ingreso se inicia tratamiento con ecuzumab 900 mg semanales durante un mes, presentando buena evolución con normalización progresiva de los pará-

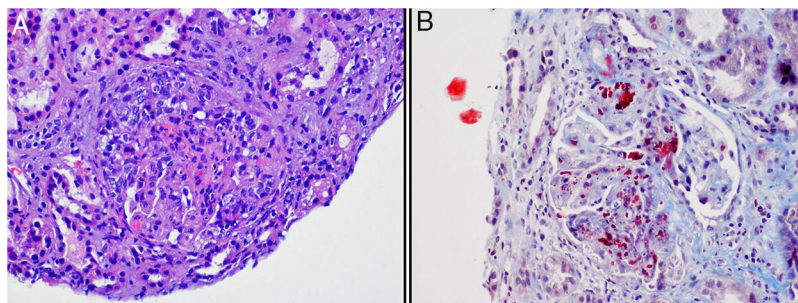


Figura 1 – Biopsia renal. A) Glomérulo con engrosamiento de paredes capilares, necrosis fibrinoide y semiluna epitelial (hematoxilina-eosina). B) Esquistocitos en mesangio y luces y paredes de los vasos (tricromico de Masson).

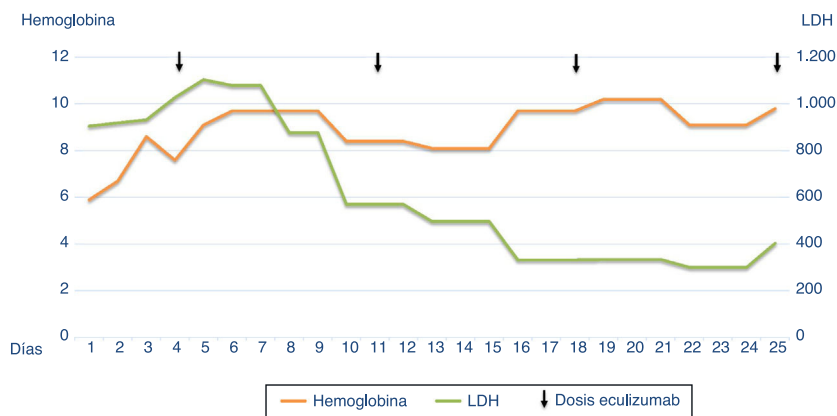


Figura 2 – Evolución de la hemoglobina y LDH del paciente.

metros hematológicos y, posteriormente, de la función renal. El paciente dejó de precisar hemodiálisis tras la segunda dosis de eculizumab, y fue dado de alta a los 21 días del inicio de tratamiento con una creatinina de 2,8 mg/dl (fig. 2).

A los quince días del alta, el paciente presenta neumonía y episodio de insuficiencia cardiaca descompensada que requiere de hospitalización, donde se detecta una miocardiopatía dilatada, con buena respuesta al tratamiento médico instaurado. Durante el año posterior al alta, el paciente ha continuado tratamiento con eculizumab con función renal estable con una creatinina de 2-2,5 mg/dl.

El SHUa es una enfermedad rara y de gravedad con afectación fundamentalmente renal. El inicio de la clínica generalmente es abrupto y suele presentarse, al igual que en nuestro paciente, con la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y fracaso renal. Aunque suele predominar la afectación renal, el carácter difuso de la enfermedad hace posible la aparición de manifestaciones extrarrenales hasta en un 20% de los pacientes, predominando las neurológicas, digestivas y cardíacas^{3,4}.

Se ha detectado la existencia de mutaciones en genes del complemento en aproximadamente un 40-60% de los pacientes con SHUa, y hasta un 10% tienen mutaciones en más de un gen². En nuestro paciente se detectaron polimorfismos de riesgo a SHUa en el gen de la proteína cofactor de membrana (MPC) y delección en CFH3-CFHR1, ambos en heterocigosis, así como la presencia de anticuerpos anti-factor H. Estos anticuerpos están presentes en un 5-10% de los pacientes con SHUa con consecuencias similares a las de las mutaciones en FH, y parece relacionarse con el inicio o recurrencias de la enfermedad⁵. La presencia de ambos polimorfismos, asociados a la presencia de anticuerpos anti-factor H, junto con factores ambientales que actúan como desencadenantes, podría justificar la predisposición de este paciente a desarrollar un SHUa (teoría de múltiples hits)^{2,6}.

Progresivamente se ha llevado a cabo una mejor caracterización genotípica-fenotípica gracias a los estudios genéticos y de factores del complemento. Actualmente, uno de los temas más debatidos es la duración del tratamiento con eculizumab⁷. Esta decisión suele depender del riesgo que tenga el paciente de presentar recaídas, teniendo en cuenta diversos factores como la edad del paciente, la recuperación parcial o total de la función renal, la presencia de manifestaciones extrarrenales y el resultado del estudio genético⁸.

En las distintas series publicadas, en un 20-30% de los pacientes se decide interrumpir el tratamiento con eculizumab, con intención de evitar infecciones meningocócicas, efectos secundarios del tratamiento y evitar el elevado coste del mismo⁹. De estos pacientes, aproximadamente un 20% presentan una recaída de la MAT⁵. Una monitorización del paciente para una identificación precoz de la recaída y el reinicio del tratamiento es crucial. A pesar de que la mayoría de los pacientes volvieron a su situación basal tras el reinicio del eculizumab, habría que tener en cuenta el daño renal silente al que se expone el paciente con cada recaída, y la subsecuente progresión de la enfermedad renal¹⁰.

Nuestro paciente presentaba datos de importante afectación hematológica y renal, y a pesar de que presentaba sintomatología desde 2 semanas antes del ingreso, el inicio precoz del tratamiento con eculizumab fue clave en la buena evolución del paciente. Ante dicha presentación, la persistencia de enfermedad renal crónica y el desarrollo posterior de manifestaciones extrarrenales de origen cardiológico decidimos continuar con el tratamiento. La realización de más estudios observacionales y una recopilación más completa de datos sobre la interrupción del tratamiento y sus consecuencias permitirían tomar mejores decisiones sobre este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wijnsma K, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar N. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: Strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol*. 2018; <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-4091-3>.
2. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, Shatzel JJ, Rueda JF, DeLoughery TG. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Am J Nephrol*. 2018;48:96-107, <http://dx.doi.org/10.1159/000492033>.
3. Cavero T, Alonso M. Where are we with haemolytic uremic syndrome? *Med Clin (Barc)*. 2018;151:329-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.02.016>.
4. 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;35:421-47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>.
5. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods*. 2018;461:15-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2018.07.006>.
6. Rodríguez de Córdoba S, Goicoechea de Jorge E. Predisposición genética al síndrome hemolítico urémico atípico. *Avances en la elucidación de mecanismos patogénicos y su relevancia en el desarrollo de estrategias terapéuticas*. FMC: *Nefrología e Hipertensión*. 2007;3:261-73.
7. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12763>.
8. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T, Fehrman I, Hadaya K, Gasteyer C, et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J*. 2017;10:310-9, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfw115>.
9. Ardissino G, Tetsa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: A report of 10 cases. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:633-7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.434>.
10. Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:50-9, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06440616>.

Javier Naranjo Muñoz^{a,*}, Ana García García-Doncel^a, María Elisa Montero Escobar^a, Florentino Villanego Fernández^a, Irene Millán Ortega^b y Manuel Ceballos Guerrero^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiernaranjo08@gmail.com

(J. Naranjo Muñoz).

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.01.001>

¿Influye la vitamina D en los anticuerpos de superficie de la hepatitis B en pacientes no vacunados en hemodiálisis?

Does vitamin D influence hepatitis B surface antibodies in non-vaccinated patients on hemodialysis?

Sr. Director:

Un objetivo en los centros de hemodiálisis (HD) es la prevención del contagio del virus de la hepatitis B y se recomienda su vacunación, pero solo el 50-85% de los pacientes desarrollan anticuerpos (HBsAc), con menor cuantía y permanencia en el tiempo¹⁻³. Esta respuesta es peor cuanto menor es la función renal, en pacientes mayores, desnutridos^{1,2} o con déficit de vitamina D (VD)³. Por otro lado, también es conocida la alta prevalencia de déficit de VD en pacientes en diálisis^{3,4}. Se conocen las variaciones estacionales de VD, pero hasta ahora no se han descrito las variaciones de los títulos de HBsAc.

En el centro de HD NephroCare Fresenius Medical Care (FMC)-Reus realizamos un estudio observacional retrospectivo con el objetivo de valorar la relación entre la VD y los HBsAc. Diferenciamos 2 semestres anuales, finalizados en abril y octubre, cuando se obtuvieron la mayoría de las determinaciones de laboratorio y a su vez coincidentes con la menor y mayor exposición solar anual. Se incluyeron pacientes no vacunados, antes o durante su estancia en el centro, que tuviesen al menos una determinación de HBsAc en cada periodo, seguidas una de otra, y determinación de 25-hidroxicolecalciferol. Se excluyeron los pacientes vacunados, los resultados de laboratorio con valores no numéricos y los pacientes en periodo vacacional. Se obtuvieron los datos a lo largo de 40 meses, desde julio de 2014 hasta octubre de 2017.

Obtuvimos resultados de 20 pacientes: 90 determinaciones (entre 2 y 9, media de 5 determinaciones por paciente). Los niveles de HBsAc estuvieron comprendidos entre 8 y 635 UI/ml, con una media de 151 ± 161 UI/ml. Diez pacientes (50%) tuvieron valores de la mediana superiores a 100 UI/l. Debido al tamaño limitado de la población aquí analizada, los valores de las medianas mensuales se vieron influidos por la entrada de pacientes portadores de anticuerpos con distintos niveles; así, por ejemplo, la entrada en noviembre de un

paciente con niveles de 566 UI/ml elevó la mediana esperada para ese mes. Se agruparon los valores por semestres independientemente del año en que se obtuvieron, observándose un aumento no significativo de los niveles en el semestre cálido (tabla 1). Los resultados de 25-hidroxicolecalciferol fueron: 94 determinaciones (entre 2 y 8, media de 5 determinaciones por paciente) resultaron significativas con niveles superiores de VD en el semestre cálido (tabla 1).

La actuación de la VD frente a infecciones mereció el Premio Noble concedido en 1903 al Dr. Ryberg Finsen⁵. Hoy sabemos que su déficit se asocia al aumento de la tasa y mal pronóstico de enfermedades infecciosas^{3,4,6,7} y a falta de respuesta al tratamiento de las hepatitis víricas, cronicidad de la hepatopatía y al hepatocarcinoma⁸, que la exposición solar está asociada a la respuesta viral al tratamiento de la hepatitis C⁹, que el estatus de la VD se relaciona con la persistencia de HBsAc a los 20 años de la primovacunación⁷ o que su suplementación en pacientes en diálisis disminuye las infecciones respiratorias o de peritonitis en diálisis peritoneal⁴.

La mayoría de las células inmunes producen CYP27B1, expresan receptores para la VD (VDR) y son reguladas por la VD vía endocrina, autocrina y paracrina^{3,6,10}. La VD induce productos antibacterianos como la catelicidina^{3,4}, menor producción de interferón gamma e interleucina-2 (IL-2) y mayor de IL-4, IL-5, e IL-10 por las células Th₂^{6,10}. Esto, junto con la presencia de VDR tanto en las células dendríticas⁶ como en los linfocitos T y B, incluidos los de memoria⁷, hacen pensar en la suplementación con VD, no solo como mejora de la respuesta inmunitaria innata sino también de la intensidad de la respuesta inmune humoral sistémica, aplicable a la vacunación^{6,7}. Los resultados dispares obtenidos en estudios de intervención con VD en la inmunidad podrían no deberse al estatus sérico de VD, sino a diferencias metodológicas, farmacológicas (de la vacuna y de la VD) y a los distintos polimorfismos de los VDR y la proteína transportadora de VD