



Síndrome hemolítico urémico, descenso de C3 y ANCA positivos

I. Castellano, L. F. Pereira*, J. R. Gómez-Martino y A. Covarsí

Sección de Nefrología. *Unidad de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Sr. Director:

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una enfermedad caracterizada por una anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, descrita por primera vez por Von Gasser en 1955¹, cuya lesión característica es la microangiopatía trombótica. La disfunción endotelial parece ser un factor importante en la secuencia de eventos que llevan al proceso microangiopático.

Es una entidad clínica más frecuente en niños. Cuando se manifiesta en adultos tiene una presentación atípica², y muchas veces es complicación de situaciones, como enfermedades malignas, drogas, embarazo y postparto, infección por VIH, enfermedades sistémicas (esclerodermia, HTA maligna, LES o poliarteritis nodosa), o incluso glomerulopatías. Hay casos de SHU familiar, caracterizados por un curso clínico recidivante. En los últimos años se han publicado glomerulonefritis con semilunas, con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) positivos, asociadas a SHU⁴⁻⁶.

Presentamos el caso de una mujer de 70 años que es enviada a nuestro hospital por insuficiencia renal y síndrome constitucional. Entre sus antecedentes personales destacaba una HTA de larga evolución, tratada con enalapril e hidroclorotiacida y leucoplasia vulvar. Refería artromialgias, tos persistente con expectoración blanquecina y síndrome constitucional en el último mes, siendo tratada empíricamente con amoxicilina y ácido clavulánico, sin mejoría. Ante un empeoramiento del estado general y la presencia de edema es derivada al Servicio de Urgencias. La anamnesis aportó como único dato añadido una disminución de la diuresis en los 4 ó 5 días previos. Al ingreso presentaba TA 160/80 mmHg y T^a 36,5° C. La exploración física objetivó un soplo sistólico en foco aórtico y pulmonar irradiado a ar-

teria carótida izquierda, siendo el resto normal. La analítica muestra urea 293 mg/dl, creatinina 9 mg/dl, sodio 138 mEq/l, potasio 5,83 mEq/l, calcio 7,1 mg/dl, fósforo 5,6 mg/dl, LDH 1.520 UI/l, bilirrubina total 1,3 mg/dl; glucosa, transaminasas, CPK, ácido úrico y perfil lipídico normales; hematocrito 18,6%, hemoglobina 6,3 g/dl, leucocitos 16.600/mm³, con neutrofilia y plaquetas 131.000/mm³. El frotis de sangre periférica realizado 2 semanas después del ingreso resultó normal. La actividad de protrombina fue de 66%, INR 1,49, fibrinógeno 721 mg/dl y TPTA 37,4 seg. En orina presentaba urea 12 g/l, creatinina 96,6 mg/dl, sodio 43 Eq/l, potasio 36 mEq/l, osmolaridad 294 mosm/kg, proteinuria 5,78 g/l; sedimento: 180-200 hematíes/campo. La serología para virus de la hepatitis B y C y VIH fue negativa. Los datos inmunológicos denotaron un proteinograma con proteínas totales de 4,9 g/dl, albúmina 2,3 g/dl, alfa 1 globulina 0,5 g/dl, alfa 2 globulina 0,6 g/dl, beta globulina 0,6 g/dl y gamma globulina 1,7 g/dl; ANCA por IFI positivos, con patrón perinuclear (título 1/80), anticuerpos anti-MPO por ELISA 24 UI/ml, C3 5,40 mg/dl, C1 inhibidor 43,4 mg/dl, PCR 30,4 mg/dl, haptoglobina 20,3 mg/dl, C3 Nef 23% (punto de corte 20%); inmunoglobulinas, C4, anticuerpos anti-PR3, ANA, anti-Scl-70, anti-SSA, anti-SSB anti-RNP negativos o normales.

La radiografía de tórax y la ecografía abdominal resultaron normales.

Al ingreso se inicia hemodiálisis, que es necesario mantener por oligoanuria. La biopsia renal revela importante afectación vascular microangiopática, con insudación de fibrina, trombosis y proliferación endotelial, sin infiltrados inflamatorios en las paredes vasculares. La inmunofluorescencia muestra ausencia de depósitos en los glomérulos y depósitos focales de fibrinógeno, IgM (++++) y complemento (+) en las paredes vasculares. Se inicia tratamiento con 3 bolus de 1 g de metilprednisolona, seguidos de prednisona oral (1 mg/kg/día) y plasmaféresis con sustitución con PPL, a días alternos. En la tercera sesión sufre súbitamente un shock hipovolémico secundario a sangrado renal postbiopsia, precisando nefrectomía. Posteriormente, no recupera la función

Correspondencia: Inés Castellano
Sección de Nefrología
Hospital San Pedro de Alcántara
Avda. Pablo Naranjo, s/n.
10003 Cáceres
E-mail: ines.castellano@ses.juntaex.es

renal, permaneciendo en hemodiálisis. Seis meses después del brote agudo todos los parámetros hematológicos se han normalizado.

El caso descrito presenta un SHU clínico y bioquímico, con ANCA y anti-MPO positivos, en ausencia de glomerulonefritis extracapilar o vasculitis. Las patologías más frecuentes asociadas a esta enfermedad han sido descartadas: no hay antecedentes de diarrea previa, no determinándose por ello los anticuerpos anti *E. coli* 0157:H7; los anticuerpos anti Scl-70 y los ANA también fueron negativos; las cifras de TA y la ausencia de sintomatología descartaba la HTA maligna; no había antecedentes de tratamiento con fármacos, ni infección por VIH. Además, la biopsia renal no demostró ninguna enfermedad glomerular subyacente.

El papel de los ANCA en el SHU no está claro. Olavarría y cols.⁷ revisaron los sueros de 27 niños con SHU típico durante la fase aguda de la enfermedad, encontrando que todas las muestras analizadas fueron negativas para la detección de ANCA. Rollino y cols.⁸ evaluaron los ANCA en varios sueros de 4 pacientes afectados de SHU. Sólo un paciente mostró resultados positivos para PR3, MPO y elastasa, y negativo para lactoferrina, con un patrón citoplasmático bordeline en la inmunofluorescencia. Estos autores especulan que dichos anticuerpos, sobre todo los antielastasa, puedan jugar un papel en la patogenia de esta enfermedad, pues su interacción con el antígeno podría inducir la activación y degranulación del neutrófilo, liberando elastasa en el subendotelio.

El hecho de que la determinación de los ANCA por inmunofluorescencia fuese positivo, con una determinación de anti-MPO por ELISA de 24 UI/ml al inicio de la enfermedad, con negatividad para ambos 17 días después, hace sospechar que pueda tratarse de un epifenómeno.

Otro aspecto llamativo es la presencia de un marcado descenso de C3 (5,4 mg/dl; rango: 90-180 mg/dl). Es posible encontrar una disminución de C3, y a veces de C4, en el SHU, secundario a la activación del complemento por toxinas o microorganismos asociados con esta patología, a la activación del plasminógeno que puede activar el C3, o a la activación de la vía alterna por el daño endotelial. Sin embargo, en estos casos se asocia con depósi-

tos de C3 a nivel glomerular⁹, o con una deficiencia congénita de factor H en el SHU familiar recurrente¹⁰. Ambas circunstancias han sido descartadas.

Seis meses después del cuadro agudo, los niveles de C3 son normales, al igual que los otros parámetros analíticos no renales (plaquetas, haptoglobina, LDH), lo que apoyaría la activación de la vía alterna del complemento, con consumo de C3 durante la fase aguda de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Gasser C, Gauthier E, Steck A, Siebenmann RE, Deschlin R: Hämoytisch-urämische syndrome: bilaterale nierenrinden-nekrosen bei akuten erworbenen haemolytischen anämien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85: 905-909.
2. Kulzer P, Wanner C: Thrombotic microangiopathy: a challenge with uncertain outcome. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2154-2160, 1998.
3. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus OS, Lior H: The association between idiopathic haemolytic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 151: 775-782, 1985.
4. Stefanidis J, Helmchen U, Schmitt H, Sieberth H-G: Coincidence of haemolytic uremic syndrome and c-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transpl* 13: 1818-1821, 1998.
5. Ohhashi J, Miyamoto M, Ishikawa S, Hashimizu Y, Nishido T, Matsuyama K, Morino K, Miyazaki Y: Crescentic glomerulonephritis with positive antineutrophil cytoplasmic autoantibody specific for myeloperoxidase associated with autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 39: 650-654, 2000.
6. Hirsch DJ, Kailash KJ, Trillo AA: Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis and thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 26: 385-386, 1995.
7. Olavarría F, Mezzano S, Valderrama G: Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies in the classic form of hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 66: 235, 1994.
8. Rollino C, Rocatello D, Menegatti E, Picolli G: Antineutrophil cytoplasmic and antielastase antibodies in hemolytic uremic syndrome. *Nephrol* 65: 320-331, 1993.
9. Gonzalo A, Mampaso F, Gallego N, Bellas C, Segui J, Ortuno J: Hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and deposits of IgM and C3 in the involved renal tissue. *Clin Nephrol* 16: 193-199, 1981.
10. Noris M, Ruggenti P, Perna A, Orisio S, Caprioli J, Skerka C, Vasile B, Zipfel PF, Remuzzi G: Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: role of factor H abnormalities. Italian Registry of Familial and Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Am Soc Nephrol* 10: 281-293, 1999.