



## Carta al Director

# 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<sup>1,2</sup>.

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 glomerulos con engrosamiento de paredes capilares, necrosis fibrinoide segmentaria y focal, abundantes esquistocitos, y semilunas en 3 glomerulos. 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 parámetros hematológicos y, posteriormente, de la función renal. El paciente dejó de precisar hemodiálisis tras la segunda dosis de ecuzumab, y fue dado de alta a los 21 días del inicio de tratamiento con una creatinina de 2,8 mg/dl (fig. 2).

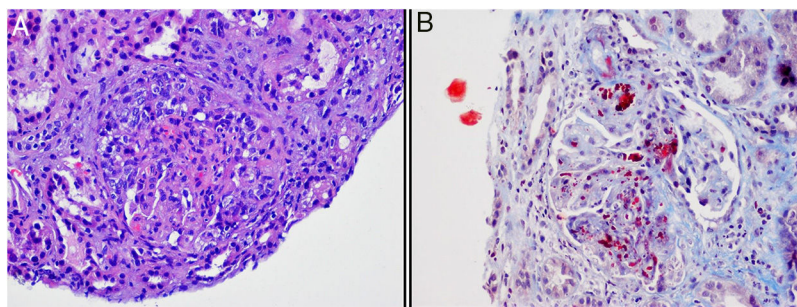
A los quince días del alta, el paciente presenta neumonía y episodio de insuficiencia cardiaca descompensada que requiere de hospitalización, donde se detecta una

miocardiopatía dilatada, con buena respuesta al tratamiento médico instaurado. Durante el año posterior al alta, el paciente ha continuado tratamiento con ecuzumab con función renal estable con una creatinina de 2-2,5 mg/dl.

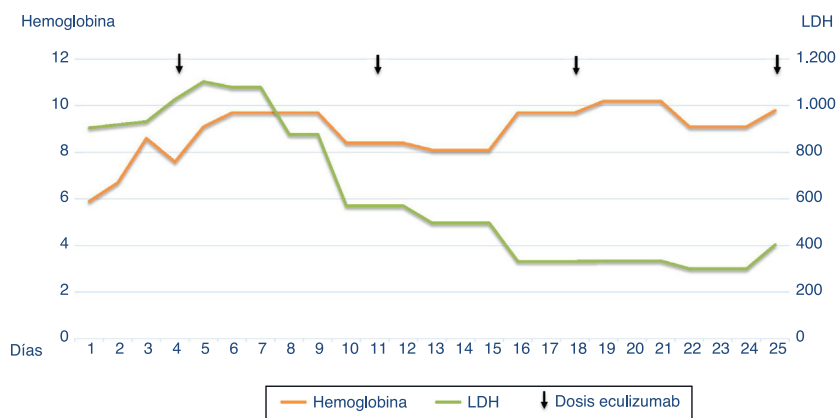
El SHUa es una enfermedad rara y de gravedad con afectación fundamentalmente renal. El inicio de la clínica generalmente es abrupto y suele presentarse, al igual que en nuestro paciente, con la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y fracaso renal. Aunque suele predominar 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 cardiacas<sup>3,4</sup>.

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 gen<sup>2</sup>. 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 enfermedad<sup>5</sup>. 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)<sup>2,6</sup>.

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 ecuzumab<sup>7</sup>. 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 genético<sup>8</sup>.



**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 (tricrómico de Masson).**



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

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 mismo<sup>9</sup>. De estos pacientes, aproximadamente un 20% presentan una recaída de la MAT<sup>5</sup>. 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 renal<sup>10</sup>.

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. Caverio 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, Gasteyger 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<sup>a,\*</sup>, Ana Garcia Garcia-Doncel<sup>a</sup>,  
María Elisa Montero Escobar<sup>a</sup>,  
Florentino Villanego Fernandez<sup>a</sup>, Irene Millán Ortega<sup>b</sup>  
y Manuel Ceballos Guerrero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javiernaranjo08@gmail.com](mailto: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>