

Doença renal crônica secundária a síndrome hemolítico-urêmica atípica em paciente pediátrico: Relato de caso

Chronic kidney disease secondary to atypical hemolytic uremic syndrome in a pediatric patient: Case report

Enfermedad renal crónica secundaria a síndrome hemolítico-urémico atípico en un paciente pediátrico: Reporte de caso

Recebido: 14/12/2023 | Revisado: 21/12/2023 | Aceitado: 22/12/2023 | Publicado: 26/12/2023

Thailla Moreira Santin

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0599-9335>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: thailla_moreira@hotmail.com

Yasmin Fidelis Borges

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9058-4692>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: yasminfidelesb@hotmail.com

Oreste Angelo Ferra Neto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2037-6512>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: oresteneto@uol.com.br

Resumo

Introdução: A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) é uma condição rara de microangiopatia trombótica, com acometimento multissistêmico e manifesta-se clinicamente pela tríade anemia hemolítica microangiopática não imune, trombocitopenia e injúria renal. O prognóstico, nestes casos, é desfavorável devido a elevada taxa de morbidade e mortalidade na fase aguda, além do risco de evolução para doença renal crônica terminal em cerca de 50% dos casos. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente pediátrica com desenvolvimento de doença renal crônica (DRC), demonstrando a importância do diagnóstico precoce, além do acompanhamento longitudinal para manejo adequado de comorbidades. **Caso clínico:** Escolar, 9 anos, sexo feminino, diagnosticada com síndrome hemolítico-urêmica atípica há 5 anos e em seguimento ambulatorial irregular com nefrologia pediátrica desde então. Neste período, apresentou deterioração gradativa da função renal evoluindo com DRC e atualmente, apresenta complicações associadas, como anemia, baixa estatura e hipertensão. **Discussão:** Como dito, uma das consequências da SHUa é a evolução para DRC.

Palavras-chave: Síndrome hemolítico-urêmica atípica; Insuficiência renal crônica; Microangiopatias trombóticas.

Abstract

Introduction: Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare condition of thrombotic microangiopathy, with multisystem involvement and is clinically manifested by the triad of non-immune microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal injury. The prognosis in these cases is unfavorable due to the high rate of morbidity and mortality in the acute phase, in addition to the risk of progression to end-stage chronic kidney disease in around 50% of cases. The objective of this work is to report the case of a pediatric patient with the development of chronic kidney disease (CKD), demonstrating the importance of early diagnosis, in addition to longitudinal monitoring for adequate management of comorbidities. **Clinical case:** Student, 9 years old, female, diagnosed with atypical hemolytic-uremic syndrome 5 years ago and undergoing irregular outpatient follow-up with pediatric nephrology since then. During this period, he presented a gradual deterioration in renal function, developing CKD and currently, he presents associated complications, such as anemia, short stature and hypertension. **Discussion:** As stated, one of the consequences of aHUS is the progression to CKD.

Keywords: Atypical hemolytic uremic syndrome; Renal insufficiency, chronic; Thrombotic microangiopathies.

Resumen

Introducción: El síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa) es una rara condición de microangiopatía trombótica, con afectación multissistémica y se manifiesta clínicamente por la tríada de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y lesión renal. El pronóstico en estos casos es desfavorable debido a la alta tasa de morbimortalidad en la fase aguda, además del riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal en alrededor del 50% de los casos. El objetivo de este trabajo es reportar el caso de un paciente pediátrico con desarrollo de

enfermedad renal crónica (ERC), demostrando la importancia del diagnóstico precoz, además del seguimiento longitudinal para el manejo adecuado de las comorbilidades. Caso clínico: Estudiante, 9 años, sexo femenino, diagnosticada con síndrome urémico hemolítico atípico hace 5 años y en seguimiento ambulatorio irregular con nefrología pediátrica desde entonces. Durante este período presentó un deterioro paulatino de la función renal, desarrollando ERC y actualmente presenta complicaciones asociadas, como anemia, talla baja e hipertensión. Discusión: Como se ha dicho, una de las consecuencias del SHUa es la progresión a la ERC.

Palabras clave: Síndrome hemolítico urémico atípico; Insuficiencia renal crónica; Microangiopatías tromboticas.

1. Introdução

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é uma doença rara com incidência estimada de aproximadamente 2 por 1.000.000 de indivíduos. É uma condição clínica de microangiopatia trombotica (MAT) e manifesta-se com trombocitopenia, anemia hemolítica não imune e lesão renal. Além disso, pode ter manifestações distintas a depender da etiologia. Quando de origem infecciosa, pode ser causada por infecção pela toxina Shiga (STEC) produzida pela *Escherichia coli* ou pelo pneumococo produtor de neuraminidase. Enquanto a forma complemento mediada ou atípica é decorrente de mutações genéticas ou ação de autoanticorpos e acomete a via alternativa do sistema complemento, o que leva a sua hiperativação crônica, e é responsável por 5 a 10% dos casos de SHU.

Essa patologia promove a formação de trombos microvasculares, além de lesão tecidual através da formação de complexos de ataque a membrana endotelial. Por isso, tem potencial de causar disfunção multissistêmica com alta morbidade e mortalidade. Atualmente, a SHUa é responsável por 0,2 a 4,28 casos a cada 100.000 de falência renal aguda na faixa etária pediátrica mundial e cerca de 33 a 40% dos pacientes vão a óbito ou progridem para doença renal crônica terminal já na primeira manifestação da doença, apesar do tratamento adequado.

Por definição, segundo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), a doença renal crônica (DRC) ocorre quando há prejuízo na função ou estrutura renal por um período superior a 3 meses com implicações para a saúde. A causa desta patologia na pediatria varia de acordo com a faixa etária, sendo que nos escolares e adolescentes, as sequelas de doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico e SHU, são frequentes. O seu estadiamento depende das alterações anatômicas e funcionais, sendo esta última baseada na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) que, associada a presença de albuminúria, importante marcador de dano real, determina o risco de progressão e prognóstico da doença.

Com isso, a finalidade da descrição desse caso é informar sobre a evolução da SHUa como etiologia prevalente na doença renal crônica infantil, reforçar a necessidade do reconhecimento e tratamento precoces, além do seguimento ambulatorial para manejo adequado de suas complicações, a fim de promover melhor qualidade e sobrevida do paciente.

2. Metodologia

Este trabalho, de acordo com a descrição de Pereira A. S. et al. (2018), configura-se como um estudo de caso, pelo relato de uma doença incomum, além do caráter descritivo de forma detalhada. Este caso relata uma condição rara, a síndrome hemolítico-urêmica atípica, e a relaciona como etiologia para o desenvolvimento de doença renal crônica em paciente na faixa etária pediátrica.

Foi descrito na forma de relato de caso e para sua publicação, obteve aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, conforme o número do parecer substanciado 6.335.006, segue a resolução 466/2012 e respeita os princípios éticos da Declaração de Helsinque. Além disso, como utiliza dados retrógrados de prontuário médico, foi feito Termo de Consentimento de Utilização de Dados (TCUD).

3. Relato de Caso

Pré-escolar, 3 anos de idade, sexo feminino, natural e procedente de Sidrolândia – MS, foi encaminhada ao serviço terciário com quadro de febre e tosse por cerca de 3 dias, não associado a piora do padrão respiratório, evoluindo com edema periorbitário bilateralmente. Na admissão, foi observada hipertensão arterial (Medida acima de percentil 95+12 para idade, sexo e estatura), além de edema periorbitário e em membros inferiores bilateralmente. Antecedentes patológicos de Kwarshiorkor, em seguimento com gastroenterologia pediátrica, sem uso de medicamentos contínuos. Durante a avaliação complementar, apresentou anemia hemolítica com coombs direto negativo, reticulócitos elevados, plaquetopenia, consumo de C3 com C4 dentro da normalidade e injúria renal aguda (Clearance creatinina 25,06 ml/min) aos exames laboratoriais. Neste momento, iniciou-se a investigação para microangiopatia trombótica e seus diferenciais, foi realizada pesquisa de toxina Shiga, com resultado negativo, avaliado atividade de ADAMTS-13 com resultado superior a 100% e solicitado provas para doenças autoimunes, tais como fator antinuclear (FAN), anticardiolipina, fator reumatoide, Anti-RO, Anti-La, Anti-Sm, Anti-DNA, anticoagulante lúpico, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), todos com resultados negativos, preenchendo critérios para o diagnóstico de síndrome hemolítico-urêmica atípica. Foram iniciados antibioticoterapia e anti-hipertensivo, ela evoluiu com melhora clínica e laboratorial e recebeu alta hospitalar para manter seguimento ambulatorial com nefrologia pediátrica e proposta de iniciar terapia específica.

Após essa internação, a paciente teve acompanhamento irregular, não iniciou terapia específica proposta e após cerca de um ano apresentou recidiva da doença. Foi admitida com clearance de creatinina de 8,7 ml/min, associado a oligoanúria, então, foi optado por iniciar troca plasmática, além de hemodiálise. Apresentou resposta satisfatória às medidas tomadas, sendo suspensa a terapia de troca plasmática após 5 sessões, porém mantido necessidade hemodiálise e após 21 dias de internação recebeu alta hospitalar realizando hemodiálise 4 vezes na semana. Em seguida da alta, durante o acompanhamento ambulatorial, paciente apresentou melhora da filtração glomerular e foi suspensa a diálise após 3 meses. Após suspensão de hemodiálise, paciente não compareceu as consultas subsequentes com especialidade. Então, depois de 4 anos, apresentou outra recidiva, em que foi realizado terapia de indução com Eculizumab, 2 doses de 600 mg com intervalo de 1 semana, conforme preconizado pelo peso.

Durante o seguimento ambulatorial irregular desde o diagnóstico, foi observado redução gradativa e persistente da função renal, caracterizando a doença renal crônica. Além disso, evoluiu com morbidades associadas como baixa estatura, anemia, hipertensão arterial, deficiência de vitamina D. Atualmente, está com estatura abaixo do percentil 3 para sexo e idade, em uso de 3 classes de anti-hipertensivos (Hidroclorotiazida, Losartana e Anlodipino), dieta hipossódica e suplementação com ferro e vitamina D, classificada com doença renal crônica estágio G1 A3, conforme a classificação de KDIGO.

O quadro abaixo mostra a evolução dos principais parâmetros considerados durante o acompanhamento em ambulatório da especialidade.

Quadro 1 - Evolução dos principais parâmetros considerados durante o acompanhamento em ambulatório.

Mês/Ano	Clearance de creatinina	Microalbuminúria	KDIGO	Observações
Julho/2018	25,2		-	Em hemodiálise
Agosto/2018	57		-	Em hemodiálise
Setembro/2018	125	291,5 mg/g	G1 A2	
Abril/2023	48,5	527 mg/g	G3a A3	Eculizumab
Mai/2023	131,5	1233,6 mg/g	G1 A3	

Fonte: Elaborado pelos autores.

4. Discussão

Os sinais e sintomas da MAT são variáveis, dependendo do órgão acometido, mas incluem palidez cutâneo-mucosa, taquicardia e taquipneia secundária a anemia, além de edema e alterações urinárias como oligoanúria, proteinúria e hematúria devido a lesão renal. Clinicamente, as manifestações sobrepõem-se, tornando o diagnóstico diferencial difícil entre suas possíveis etiologias, sendo as principais: Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), STEC-SHU e SHUa. Apesar disso, a sua distinção é fundamental, tendo em vista que têm mecanismos e medidas terapêuticas diferentes.

Para o diagnóstico de SHUa ainda não há critérios claros, nem teste laboratorial específico, portanto, é de exclusão de outras causas MAT. No caso descrito, a suspeita inicial desta patologia foi feita com base no quadro clínico e exames de admissão da paciente, apresentando: anemia hemolítica não imune com coombs direto negativo, plaquetopenia e lesão renal, além de clinicamente apresentar sinais de disfunção sistêmica como disfunção renal, sintomas gastrointestinais e respiratórios, além de alteração de enzimas hepáticas. Em um segundo momento, foi necessário diferenciá-las, então foi realizada pesquisa de shiga toxina para afastar SHU típica, com resultado negativo, portanto, a descartando. Ademais, a dosagem de ADAMTS 13 (*A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats*), uma protease responsável pela clivagem de múltiplos do Fator de Von Willebrand (FVW) que impede sua afinidade pelas plaquetas e, conseqüentemente, a formação de trombos plaquetários, permite a discriminação entre SHUa e PTT, uma vez que na PTT sua atividade é extremamente reduzida.

Considerando que foram afastadas causas secundárias de MAT, como drogas, tumores, doenças sistêmicas — como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) — e outros, estabeleceu-se o diagnóstico de SHUa, caracterizada por anormalidades primárias na via alternativa do complemento. Diante do diagnóstico já estabelecido e da piora progressiva da função renal durante a internação, foi necessário definir a proposta terapêutica.

Anteriormente, na era pré-Eculizumab, o tratamento preconizado para essa doença era realizado através da troca plasmática, que, apesar de mostrar benefícios a curto-prazo e diminuir a mortalidade, não se mostrou eficaz na redução do acometimento renal a longo-prazo. Esse é um procedimento invasivo que aumenta riscos de infecção, trombose e recidivas da doença.

Sendo assim, nas últimas décadas, estabeleceu-se como droga de primeira escolha para o tratamento de SHUa o Eculizumab, um anticorpo monoclonal anti-C5, que age inibindo a via final do complemento. Nos estudos, o Eculizumab tem eficácia comprovada na primeira dose do tratamento, melhorando a função renal e modificando o curso da história natural da doença e o desfecho da injúria renal. Contudo, no caso relatado, a despeito da utilização de troca plasmática e do Eculizumab, a paciente evoluiu com prognóstico desfavorável, com doença renal crônica, além de internações por recidiva da doença e outras complicações associadas, em parte, por baixa aderência.

5. Considerações Finais

O caso em questão denota o desafio acerca dos pacientes pediátricos diagnosticados com SHUa, tendo em vista a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequados para melhorar o desfecho da doença e evitar complicações, entre elas a doença renal crônica. Sendo assim, o objetivo é alcançado pela disseminação de informação, aumentando assim o conhecimento sobre a patologia.

Com isso, este serve como base para pesquisas não só sobre a doença, mas também sobre o tratamento e como ele e fatores relacionados podem influenciar no curso e prognóstico do paciente.

Referências

- Ardissino G., Testa S., Possenti I. et al. (2014). Discontinuation of Eculizumab Maintenance Treatment for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Report of 10 Cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 64(4), 633-7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.434>
- Cugno, M., Gualtierotti, R., Possenti, I., Testa, S., Tel, F., Griffini, S., Grovetti, E., Tedeschi, S., Salardi, S., Cresseri, D., Messa, P., & Ardissino, G. (2014). Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost*. 12(9), 1440-8. 10.1111/jth.12615.
- Dixon, B. P. & Gruppo, R. A. (2018). Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 65(3), 509-25. 10.1016/j.pcl.2018.02.003.
- Habib R. (1992). Pathology of the hemolytic uremic syndrome. In: Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Kaplan B, Trompeter R, Moake J (Eds), Marcel Dekker, p.315.
- Laurence J. (2012). Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 10(10), 1-12.
- Laurence, J., Haller, H., Mannucci, P. M., Nangaku, M., Praga, M., & Rodriguez de Cordoba S. (2016). Síndrome hemolítica urêmica atípica (HUSA): aspectos essenciais de um diagnóstico preciso. *Clin Adv Hematol Oncol*. 14(11):2-15.
- Legendre, C. M., Licht, C., Muus, P., Greenbaum, L. A., Babu, S., Bedrosian, C., Bingham, C., Cohen, D. J., Delmas, Y., Douglas, K., Eitner, F., Feldkamp, T., Fouque, D., Furman, R. R., Gaber, O., Herthelius, M., Hourmant, M., Karpman, D., Lebranchu, Y., Mariat, C., Menne, J., Moulin, B., Nürnberger, J., Ogawa, M., Remuzzi, G., Richard, T., Sberro-Soussan, R., Severino, B., Sheerin, N. S., Trivelli, A., Zimmerhackl, L. B., Goodship, T. & Loirat, C. (2013). Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 368(23), 2169-81. 10.1056/NEJMoa1208981.
- Niaudet, P., & Boyer, O. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children. In: Mattoo, T., Hoppin, A, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2023. https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=s%C3%ADndrome%20hemol%C3%ADtico-ur%C3%ADmica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- Palma, L. (2023). Ainda precisamos falar sobre a Síndrome Hemolítica-Urêmica: Reconhecimento precoce é fundamental! *Braz. J. Nephrol*. 45(1), 5-7.
- Panzarino, V., Lesser, J. & Cassani, F. (2022). *Pediatric Chronic Kidney Disease*. *Adv Pediatr*. 69(1), 123-32. 10.1016/j.yapd.2022.03.008.
- Pereira, et. al. (2018). *Metodologia da Pesquisa Científica*. 70-73. UFSM.
- Sengul Samanci N, Ayer M, Ergen A, & Ozturk S. (2015). An effective treatment of atypical hemolytic uremic syndrome with plasma exchange and eculizumab: A case report. *Transfus Apher Sci*. 52(3), 314-6. 10.1016/j.transci.2015.01.006.
- Serna, A., & Boedeker, E. C. (2008) Pathogenesis and treatment of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections. *Curr Opin Gastroenterol* 24:38-47. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f2dfb8>
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nefrologia (2019-2021). Tratamento conservador da doença renal crônica em pediatria: Noções gerais. (5), Outubro de 2020.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nefrologia (2019-2021). Doença Renal Crônica em Pediatria: Diagnóstico e Prevenção. (4) Maio de 2020.
- Spero, R., Cataland, V., Michael Holers, S. G., Shangbin Yang, Haifeng M. Wu. (2014). Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP, *Blood*, 123(24), 3733-3738. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-547067>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120401077>)
- Sridharan, M., Go, R. S., & Willrich, M. A. V. (2018). Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods*. 461, 15-22. 10.1016/j.jim.2018.07.006.
- Talarico, V., Aloe, M., Monzani, A., Miniero, R., & Bona, G. (2016). Hemolytic uremic syndrome in children. *Minerva Pediatr*. 68(6), 441-455.
- Vaisbich, M. H. (2014). Síndrome hemolítica-urêmica na infância. *J Bras Nefrol* 36(2). <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140032>
- Vilardouro, A. S., et al. (2022). Síndrome hemolítica-urêmica: 24 anos de experiência de uma unidade de nefrologia pediátrica. *J Bras Nefrol*. 2022,45(1):51-9. 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0206
- Warady, B., & Weidemann, D. (2023). Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course. In: Matto T, Hoppin A, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate 2023. Acessado em 05 de julho de 2023.