

## Uso de Eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica após transplante renal

Use of Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after renal transplantation

### Autores

Claudia Iglesias Teixeira<sup>1</sup>  
 Roberta Gonçalves Mota<sup>1</sup>  
 Bruna Gabriela Vieira Afonso<sup>1</sup>  
 Tatiana Vieira Carneiro<sup>1</sup>  
 Geraldo Sérgio Gonçalves Meira<sup>1</sup>  
 Divino Urias Mendonça<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdades Unidas do Norte de Minas - ICS/FUNORTE

### RESUMO

Descrever uso do Eculizumab na síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa) após transplante renal. Paciente de 16 anos, com diagnóstico de doença renal crônica desde 2010, decorrente de SHUa, submetida à hemodiálise. Transplante renal por doador falecido: fevereiro de 2012. Apresentou boa evolução clínica até 14<sup>o</sup> DPO, quando iniciou quadro de febre, oligúria, piora da função renal [creatinina sérica (CRs): 4,0 mg/dl] e sinais de hemólise [plaquetas: 110.000 mm<sup>3</sup>; hemoglobina (Hb): 4,5 g/dL; LDH: 3366 U/L]. Biópsia do enxerto: microangiopatia trombótica. Realizado manejo com hemoderivados (plasma fresco) e plasmaférese, com melhora da função renal (CRs: 1,46 mg/dl). Uma semana após esta intercorrência, reapresentou quadro de febre, anemia, sinais de hemólise e ITU, então manejados com ciprofloxacina, pulsoterapia com metilprednisolona e transfusão de plasma (plaquetas: 43.000 mm<sup>3</sup>; Hb: 6,0 mg/dl, reticulócitos: 1,3%, haptoglobina < 5,8 mg/dl, LDH: 1181 U/L). Após piora clínica, iniciada terapêutica com Eculizumab, 900 mg a cada cinco dias durante duas semanas. Evoluiu com boa resposta clínica, caracterizada pela melhora da função renal, normalização hematológica (plaquetas: 160.000 mm<sup>3</sup>; Hb: 11,4 g/dL) e alta hospitalar em cinco dias. Desde então, mantém uso de Eculizumab 900 mg de 15/15 dias, com quadro renal e hematológico estável. O uso de Eculizumab foi de grande utilidade no controle da recidiva da SHUa e preservação do enxerto.

**Palavras-chave:** síndrome hemolítico-urêmica; terapêutica; transplante.

### ABSTRACT

To report the use of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) after renal transplantation. A 16 year-old patient diagnosed with chronic kidney disease since 2010, due to aHUS, under dialysis. kidney transplantation by deceased donor: February/2012. She showed good clinical evolution until the 14<sup>th</sup> postoperative day, when he developed a fever, oliguria, worsening of renal function [serum creatinine (CRs): 4.0 mg/dl] and signs of hemolysis [platelets: 110,000 mm<sup>3</sup>; hemoglobin (Hb): 4.5 g/dL; LDH: 3366 U/L]. Renal biopsy of the graft: thrombotic microangiopathy. Treated with handling blood products (fresh plasma) and plasmapheresis, with improvement of renal function (serum creatinine: 1.46 mg/dl). A week after this complication, fever, anemia, signs of hemolysis and ITU restarted then it was handled with ciprofloxacin, methylprednisolone pulse therapy and plasma transfusion (Platelets: 43,000 mm<sup>3</sup>; Hb: 6.0 mg/dl, reticulocytes: 1.3%, haptoglobin < 5.8 mg/dl, HDL: 1181 U/L). After clinical worsening, it was started a therapy with Eculizumab, 900 mg in every five days for two weeks. There was some progress with good clinical response, characterized by improved renal function, stabilization of aHUS and discharged in five days. Since then, she keeps using Eculizumab 900mg each 15 days with the renal and haematological normalization (Platelets: 160,000 mm<sup>3</sup>; Hb: 11.4 g/dL). The use of Eculizumab was useful in controlling the ongoing manifestation of aHUS and transplant preservation.

**Keywords:** hemolytic-uremic syndrome; therapeutics; transplantation.

Data de submissão: 12/02/2014.

Data de aprovação: 28/03/2014.

### Correspondência para:

Claudia Iglesias Teixeira.  
 Ambulatório de Transplante Renal da Santa Casa de Montes Claros, MG.  
 Rua Irmã Beata, nº 467, Centro.  
 Montes Claros, MG, Brasil.  
 CEP: 39401-039.  
 E-mail: iglesias\_claudiateixeira@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20150018

## INTRODUÇÃO

A síndrome hemolítico urêmica (SHU), uma entidade clínica relativamente rara, se define pela tríade anemia hemolítica microangiopática não imune, trombocitopenia e insuficiência renal aguda.<sup>1</sup> A lesão histológica da SHU caracteriza-se pelo aparecimento de microangiopatia trombótica (MAT) sistêmica, que afeta preferencialmente os vasos renais, levando ao espessamento de arteríolas e capilares, com importante dano epitelial, acúmulo de proteínas e detritos celulares no subendotélio e de fibrina e trombos plaquetários na luz dos vasos, ocasionando obstrução.<sup>2</sup>

A SHU pode ser classificada como “típica” ou “atípica”. A primeira é secundária à infecção por alguns sorotipos de *E. coli*, produtores da toxina *Shiga-like*, com quadros de diarreia sanguinolenta característicos, recorrência rara e melhor prognóstico.<sup>3</sup> A forma “atípica” (SHUa) pode ser esporádica ou familiar e tem mau prognóstico, com mortalidade de 10% a 15% durante a fase aguda. Esta possui um grupo heterogêneo de etiologias, que incluem infecção pelo pneumococo ou outras bactérias, vírus, doenças autoimunes, HIV, transplante de órgãos, irradiação e drogas. As formas genéticas da SHUa podem ser de herança familiar ou não, e estão mais comumente associadas com rápida progressão para estágio final de doença renal e alto risco de manifestação pós-transplante.<sup>3,4</sup>

Apesar das várias origens possíveis para a forma atípica, estudos mostram que mutações que comprometem a expressão e/ou funcionalidade das proteínas reguladoras da via alternativa do sistema complemento [fator H (CFH), cofator proteína de membrana (MCP ou CD46), fator I (CFI)], da trombosmodulina (THBD) e de duas proteínas da C3 convertase, C3 e fator B (CFB) exercem importante papel na patogênese da SHUa. Em até 70% das crianças e adultos acometidos uma ou várias anomalias do sistema complemento são identificadas, enquanto nos outros 30% não há identificação de mutações genéticas conhecidas.<sup>3</sup>

A plasmáfereze até pouco tempo era a primeira linha de tratamento da SHUa, sendo associada a uma redução da mortalidade de 25% a 50% em alguns casos, com melhores resultados em pacientes com mutação CFH.<sup>5</sup> Por outro lado, na mutação CFI ocorrem desfechos menos favoráveis e nas mutações de C3 os dados ainda são escassos. A fundamentação do uso da plasmáfereze baseia-se na remoção das

moléculas mutantes e de auto-anticorpos sem o risco de sobrecarga hídrica, que é uma intercorrência frequente na infusão de plasma.<sup>6</sup> A troca de plasma era indicada precocemente no transplante renal como prevenção da SHUa, inclusive antes do procedimento cirúrgico, porém, não apresentava bons resultados no resgate da função renal e nem na prevenção da perda do enxerto.<sup>3</sup>

O transplante de rim nos pacientes com SHUa é comprometido pela alta taxa de reativação da doença, principalmente nas mutações CFH, CFI e, em menor grau, de C3. Como essas proteínas são sintetizadas pelo fígado, apenas o transplante renal não corrige esse defeito.<sup>6</sup> Diante disso, o transplante fígado-rim apresenta-se como uma opção terapêutica para esses pacientes, embora apresente alto custo e maior morbimortalidade a curto prazo, sendo melhores resultados verificados a longo prazo.<sup>7,8</sup>

Na última década, um grande número de estudos possibilitaram uma compreensão maior da patogênese da SHUa, o que permitiu a introdução de um medicamento inovador que inibe a via terminal do complemento, o Eculizumab. Recentes estudos apontam para a eficiência do Eculizumab tanto na profilaxia quanto no tratamento da SHUa pós-transplante renal, mesmo nos casos com alto risco de recidiva detectado por anomalias genéticas.<sup>9</sup>

## CASO CLÍNICO

J.E.C.M., 16 anos, sexo feminino, desenvolve, em 2010, quadro de palidez cutâneo-mucosa, anasarca, oligúria (400 ml/24h), hipertensão (160 x 110 mmHg) e piora progressiva da função renal. Sem antecedentes de diarreia ou pneumonia. Dados laboratoriais mostram hemoglobina: 7,6 g/dl; ureia: 120 mg/dl; plaquetas: 140.000 mm<sup>3</sup>; creatinina sérica (CRs): 5,9 mg/dl; potássio: 5,6 mEq/L; proteinúria: 1000 mg/24h. Instituiu-se tratamento de suporte com furosemida e anlodipino, terapia dialítica por cateter duplo lúmen, 900 ml de concentrado de hemácias e ciclos de pulsoterapia com ciclofosfamida e metilprednisolona. Houve melhora do edema, mantendo-se hipertensa (140 x 90 mmHg) e oligúrica, sendo necessária a manutenção da terapia dialítica.

Sorologias realizadas: HBsAg, Anti-HBs, HbC IgG, antiHCV e FAN, todas não reagentes. P-Anca e C-Anca negativos. Análise do complemento: C3: 77,9 mg/dl [valor de referência (VR): 75-135 mg/dl]; C4: 44 mg/dl (VR: 9-36 mg/dl); CH50: 139 U/ml (VR: > 50

U/ml); atividade de ADAMTS13: 42% (VR:  $\geq 50\%$ ); hemocultura negativa. A biópsia renal identificou arteriosclerose hiperplástica com microangiopatia trombótica de extensão glomerular que, associado ao quadro clínico, confirmou a hipótese diagnóstica de SHUa.

Em fevereiro de 2012, realizou transplante renal por doador falecido, seguindo com boa evolução até o 14º dia pós-operatório (DPO), quando iniciou febre, sinais de hemólise [hemoglobina (Hb): 4,5 g/dl; plaquetas: 110.000 mm<sup>3</sup>, desidrogenase láctica (LDH): 3366 U/L] e piora da função renal (CRs: 4,0 mg/dl; ureia: 126 mg/dl). Instituiu-se tratamento com plasma fresco 200 ml, 8/8 horas, por 5 dias. Realizada biópsia de enxerto, que evidenciou microangiopatia trombótica glomerular e arteriolar, com alterações degenerativas podocitárias associadas.

Com a intenção de resgatar a função renal e evitar a perda do enxerto, foram realizadas sete sessões de plasmáfereze, com melhora da função renal (PA: 150 x 90 mmHg; CRs: 1,46 mg/dl; ureia: 56 mg/dl; Hb: 7,4 g/dl; albuminúria: ++).

Uma semana após a alta da plasmáfereze, evoluiu com febre, ITU, sinais de hemólise e anemia (Hb: 6,0 mg/dl; reticulócitos: 1,3%; plaquetas: 43.000 mm<sup>3</sup>; haptoglobina < 5,8 mg/dl; LDH: 1181 U/L; CRs: 3,22 mg/dl). Devido à piora da função renal, realizou pulsoterapia com metilprednisolona 500 mg, IV, por 5 dias; recebeu plasma fresco congelado 600 ml/dia, por 6 dias, devido hemólise; 1200 ml de concentrado de hemácias desleucotizadas e antibioticoterapia.

Após esta piora clínica, decidiu-se pelo encaminhamento e avaliação em serviço de referência para introdução da terapia com Eculizumab: 600 mg na primeira e segunda semana, seguido de 900 mg (3 frascos de 30 ml) na terceira semana, mantendo dose de 900 mg quinzenalmente, por via endovenosa em infusão diluída, por 25 a 45 minutos. Cinco dias após a primeira dose, houve melhora da função renal e normalização hematológica (CRs: 1,39 mg/dl; ureia: 44,6 mg/dl; Hb: 11,4 g/dl; plaquetas: 160.000 mm<sup>3</sup>). Dados de seis meses após início da terapia mostram manutenção da melhora clínica e laboratorial (CRs: 1,08 mg/dl; ureia: 48 mg/dl; Hb: 18,9 g/dl).

## DISCUSSÃO

A SHUa é uma doença genética sistêmica, de caráter crônico e progressivo, causada por mutações das proteínas do sistema complemento que levam à perda

permanente dos inibidores naturais desse sistema, culminando na sua ativação crônica e produção do componente C5a e do complexo de ataque à membrana (MAC). A identificação das mutações envolvidas não é necessária para o diagnóstico, sendo este estabelecido pela presença de trombocitopenia, hemólise microangiopática e alterações da função renal (plaquetas > 30.000 mm<sup>3</sup>; CRs > 1,7 mg/dl; atividade de ADAMTS13 > 5%). O diagnóstico diferencial inclui patologias que se caracterizam pela presença de microangiopatia trombótica como a SHU típica (toxina Shiga/E. coli enterohemorrágica positiva) e a púrpura trombocitopênica trombótica (atividade de ADAMTS13  $\leq 5\%$ ; plaquetas < 30.000 mm<sup>3</sup>; CRs < 1,7 mg/dl).<sup>10</sup>

O Eculizumab, um anticorpo monoclonal, inibe a clivagem de C5 em C5a e C5b e, portanto, inibe a formação do sistema complemento terminal e do MAC.<sup>11</sup> Este medicamento vem sendo utilizado com sucesso tanto na SHUa incidente em rins nativos quanto na manifestação após transplante, sendo considerada uma terapia salvadora e efetiva para prevenir a recorrência da MAT.<sup>12</sup>

Recente estudo abordou 22 casos de transplantes renais em que os pacientes foram submetidos à terapêutica com Eculizumab, sendo 9 casos com o uso profilático no pré e pós-cirúrgico e os outros 13 na vigência da manifestação pós-transplante. Foi demonstrado que a droga é altamente efetiva para prevenção e tratamento da SHUa pós-transplante. O esquema terapêutico parece ser fundamental para o resultado satisfatório, uma vez que os pacientes apresentavam alterações hematológicas com o uso de dose única e em intervalos maiores que 14 dias entre as doses. A introdução precoce também otimiza o tratamento.<sup>9</sup>

O Eculizumab é administrado em infusão intravenosa, e a inibição farmacodinâmica de C5 suficiente para evitar hemólise ocorre nas concentrações de plasma maior que 35 µg/mL.<sup>13</sup> É administrado no adulto em uma dose de 600 mg, por 25 a 45 minutos, com dose terapêutica alcançada em uma hora. A frequência de administração pode ser semanal e ter aumento da dose para 900 mg em adultos na quinta semana. Depois disso, doses de manutenção de 900 mg podem ser administradas quinzenalmente (14  $\pm$  2 dias).<sup>14</sup>

Os principais efeitos colaterais da terapia são o aumento da susceptibilidade à infecção

meningocócica, como resultado da inibição do MAC. Este desempenha um papel crucial na eliminação da infecção por *Neisseria* e defeitos em seus componentes estão fortemente associados com infecções bacterianas recorrentes, envolvendo bactérias encapsuladas Gram-positivas ou Gram-negativas. Os pacientes devem ser vacinados contra *Neisseria meningitidis* pelo menos duas semanas antes do tratamento com Eculizumab e a revacinação é recomendada de acordo com as diretrizes atuais. Antibióticos profiláticos são considerados durante todo o tratamento.<sup>5</sup>

Os doentes com SHUa, tratados com Eculizumab, devem ser monitorizados para a detecção de MAT por meio da contagem de plaquetas, níveis séricos de LDH e CRs, podendo necessitar de um ajuste de dose dentro do calendário posológico recomendado de 14 ± 2 dias durante a fase de manutenção.<sup>14</sup>

No presente estudo de caso, o uso do Eculizumab mostrou-se eficaz no controle da reativação da SHUa e na prevenção da perda do enxerto, apesar da introdução tardia da droga. A terapia precoce ainda é um desafio, para muitos serviços do interior do país, pela dificuldade de acesso e alto custo do medicamento.

## REFERÊNCIAS

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. *Nefrologia* 2013;33:27-45.
2. Banerjee S. Hemolytic Uremic Syndrome. *Indian Pediatr* 2009;46:1075-84.
3. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>
4. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361:1676-87. PMID: 19846853 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0902814>
5. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011;26:41-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1556-4>
6. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02210310>
7. Saland J. Liver-kidney transplantation to cure atypical HUS: still an option post-eculizumab? *Pediatr Nephrol* 2014;29:329-32.
8. Tran H, Chaudhuri A, Concepcion W, Grimm PC. Use of eculizumab and plasma exchange in successful combined liver-kidney transplantation in a case of atypical HUS associated with complement factor H mutation. *Pediatr Nephrol* 2014;29:477-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2630-5>
9. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al.; French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transpl* 2012;12:3337-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x>
10. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2010;91:1-19. PMID: 20058209 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-009-0476-1>
11. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9. PMID: 14762182 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa031688>
12. Román-Ortiz E, Mendizabal Oteiza S, Pinto S, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Rodríguez de Cordoba S. Eculizumab long-term therapy for pediatric renal transplant in aHUS with CFH/CFHR1 hybrid gene. *Pediatr Nephrol* 2014;29:149-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2591-8>
13. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist* 2008;13:993-1000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0086>
14. Soliris® [Bula de remédio]. Paris: Alexion Europe SAS.