

Síndrome Hemolítico-Urêmica Pós-parto: Relato de Caso

Postpartum Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report

José Geraldo Lopes Ramos, Sérgio Hofmeister Martins-Costa, Elvino Barros
Adriana Prato Schmidt, Márcia Portela de Melo

RESUMO

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é processo microangiopático associado a insuficiência renal, determinando alta morbidade e mortalidade. A gestação pode ser um fator precipitante, por meio de mecanismos ainda não bem estabelecidos. Entram no diagnóstico diferencial a pré-eclâmpsia, a síndrome HELLP, o fígado gorduroso agudo da gestação e a púrpura trombocitopênica trombótica. Relatamos um caso de SHU ocorrendo no pós-parto imediato em paciente com diagnóstico inicial de pré-eclâmpsia. O diagnóstico diferencial foi fundamentado na perda abrupta da função renal, acompanhada de instabilidade pressórica e sinais clínicos e laboratoriais de hemólise. São destacados os métodos diagnósticos disponíveis, manejo terapêutico e fatores prognósticos baseados em revisão de literatura.

PALAVRAS-CHAVE: *Síndrome hemolítico-urêmica. Insuficiência renal. Hipertensão arterial. Plasmaférese.*

Introdução

As microangiopatias trombóticas da gestação constituem um grupo de doenças caracterizadas por trombocitopenia, anemia hemolítica e falência de múltiplos órgãos. Apesar de serem relativamente incomuns, a falha no diagnóstico precoce e tratamento pode resultar em morbimortalidade materno-fetal significativa¹.

Os estudos, em sua maioria, consistem em relatos de caso ou séries de casos com número restrito de pacientes. Desta forma, não é possível determinar a incidência desta doença, mesmo em artigos de revisão.

Participam do diagnóstico diferencial pré-eclâmpsia, vasculite lúpica, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome hemolítico-urêmica (SHU)². Durante a gestação, a SHU ocorre mais comumente no terceiro trimestre ou no pós-parto e se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica e insuficiência renal aguda.

No presente relato, analisamos o caso de uma paciente com quadro clínico inicial sugestivo

de pré-eclâmpsia que, no puerpério imediato, evoluiu com alterações clínicas e laboratoriais compatíveis com SHU.

Relato do caso

Paciente E.R.G., 20 anos, branca, foi encaminhada ao Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em dezembro de 2001. Apresentava-se na terceira gestação (dois partos prévios) com 36 semanas de idade gestacional, referindo aumento de pressão arterial, escotomas cintilantes, cefaléia, náuseas, vômitos e tonturas. Na história familiar chamava a atenção o fato de que a mãe teria falecido no pós-parto com quadro compatível com insuficiência renal e a irmã seria portadora de insuficiência renal crônica desde a sua última gestação, com diagnóstico etiológico não esclarecido.

Ao exame constatou-se pressão arterial de 150/100 mmHg, cervice uterina sem modificações significativas, contrações uterinas irregulares. Foram realizados cardiocotografia e perfil biofísico fetal, com evidência de feto reativo, escore de 8/8 e líquido amniótico com volume normal. Apresentava hemoconcentração (Ht 43,8%, Hb 14,0 g/dL, 14.500 leucócitos com diferencial sem particularidades) e 259.000 plaquetas. Os demais exames de

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serviço de Ginecologia e Obstetrícia

Correspondência:

Adriana Prato Schmidt

Rua Quintino Bocaiúva 1354, apto 501 - Bairro Rio Branco
90440-050 - Porto Alegre - RS

e-mail: adrianapschmidt@ig.com.br

avaliação da gravidade do quadro hipertensivo estavam sem alterações significativas (exceto LDH pouco acima do limite superior da normalidade): creatinina 0,9 mg/dL; ácido úrico 5,9 mg/dL; AST 28 mg/dL; ALT 19 mg/dL; LDH 607; bilirrubinas totais 0,3 mg/dL; direta 0,2 mg/dL; +++ de proteínas em fita reagente; relação proteinúria/creatininúria em amostra urinária de 6,2.

Com base nestes dados foi feito o diagnóstico presuntivo de pré-eclâmpsia e iniciada indução do parto com ocitocina. Durante o atendimento ao trabalho de parto, observou-se sangramento vaginal aumentado, com suspeita de descolamento prematuro de placenta (DPP). A paciente foi então submetida a cesariana, com retirada de recém-nascido do sexo feminino, com 2.190 g, e escore de Apgar de 9 no 1º e 10 no 5º minuto. O exame da placenta não evidenciou sinais sugestivos de DPP.

A pressão arterial permaneceu instável no puerpério, com picos de 200/140 mmHg, sendo iniciado tratamento com anti-hipertensivos no terceiro dia pós-cesárea. No oitavo dia de pós-operatório a paciente mostrou exacerbação do edema periférico e oligúria (350 mL em 24 horas). A avaliação laboratorial evidenciou anemia com sinais de hemólise (Ht 15,3%, Hb 4,95 g/dL - esferócitos e eritrócitos fragmentados), leucograma infeccioso ou reacional (12.750 leucócitos com 11% bastonados, granulações grosseiras em neutrófilos), plaquetopenia (70.000). A função renal estava comprometida (uréia 227 mg/dL e creatinina 6,7 mg/dL), ácido úrico de 8,7 mg/dL, LDH de 7025, provas de coagulação com aumento isolado de D-dímeros (7,49). Dentre os exames de imagem solicitados, a ecografia abdominal total e a tomografia de abdômen não apresentaram alterações significativas. A radiografia de tórax mostrava-se compatível com quadro de congestão bilateral e a ecografia

renal com dopplervelocimetria evidenciava rins levemente aumentados de volume, com morfologia normal e índices de resistência normais nas artérias interlobares e artérias renais principais em torno de 0,6. A investigação de síndrome de anticorpo antifosfolípide foi baseada no anticorpo anticardiolipina (negativo IgM e IgG), proteína C reativa (reagente 48) e no anticoagulante lúpico (normal). Na Tabela 1, podemos visualizar os exames solicitados para investigação da paciente.

A hipótese diagnóstica nesse momento foi de SHU e iniciado programa de hemodiálise. Iniciado também programa de plasmáfereze em dias alternados com a hemodiálise, no total de 16 sessões durante a internação. Nesse período, a paciente manteve pressão arterial instável, de difícil controle, apresentando um episódio de sangramento vaginal controlado com terapia hormonal (medroxiprogesterona via oral), reações de toxicidade pela plasmáfereze, sem necessidade de suspensão do tratamento, e dois episódios sugestivos de neutropenia febril, manejados com antibiotioterapia específica.

Recebeu alta hospitalar com creatinina sérica de 4,5 mg/dL, provas de função hepática normalizadas, diminuição gradual do LDH, sem evidência de hemólise, para seguir hemodiálise e plasmáfereze em regime ambulatorial. Na evolução, a paciente não compareceu às demais sessões da plasmáfereze programadas, mantendo-se vinculada a um Serviço de Hemodiálise na sua cidade de origem, mas com má adesão às recomendações sugeridas, mostrando-se resistente à utilização de medicamentos. Procurou atendimento de emergência em hospital de outra cidade com quadro de edema agudo de pulmão seguido de parada cardiorrespiratória e morte, cerca de dois meses após a alta do HCPA.

Tabela 1 - Principais parâmetros laboratoriais em alguns momentos da internação.

	No momento da internação (8/12/01)	8º dia de puerpério (16/12/01)	Neutropenia febril (31/12/01)	Sangramento vaginal (07/01/02)	Plasmaferese (11/01/02)
Ht (%)/Hb (g/dL)	43,8/14,05	15,3/4,95	19,4/6,3	17,8/5,81	27,6/8,8
Leucócitos totais	14.500	12.750	2100	3950	5570
Bastonados (%)	0	11	0	0	0
Plaquetas	259.000	70.000	163.000	98.000	135.000
TP (atividade%)	0,9	76	—	—	88
TP (INR)	28/19	1,24	—	—	1,1
Creatinina/Uréia	607	6,7/227	5,6/111	6,6/92	4,2/77
Sódio/potássio	5,9	134/5,8	135/3,8	—/—	139/3,3
AST/ALT	—	78/30	28/23	34/27	24/27
LDH	—	7025	1170	763	676
Ácido úrico	—	8,7	8,7	7,5	—

Discussão

O processo fisiopatológico da SHU envolve dano endotelial com aumento do espaço subendotelial e trombose da pequena vasculatura, por ativação anormal da agregação plaquetária, ocasionando isquemia transitória em órgãos-alvo^{3,4}. A agregação plaquetária parece ser predominantemente renal, mas manifestações extra-renais também ocorrem².

A falência renal está associada a hematúria e proteinúria significativas e é distinta daquela que ocorre em associação com complicações obstétricas como descolamento de placenta, pré-eclâmpsia, hemorragia, embolia por líquido amniótico ou sepse, que, em geral, ocorrem no final da gestação ou no puerpério imediato². As anormalidades da função renal podem preceder o processo hemolítico¹. A hipertensão arterial de início recente, sangramento, fragilidade capilar, fadiga, febre, sintomas neurológicos, náuseas, vômitos e hematúria em graus variáveis são sintomas proeminentes da SHU^{1,3}. Como PTT, SHU e pré-eclâmpsia podem coexistir, uma clara distinção entre essas entidades pode não ser possível. No entanto, quando uma paciente com pré-eclâmpsia não apresenta melhora do seu quadro em uma semana, associado a uma piora da função renal ou de parâmetros hematológicos, o diagnóstico de PTT ou SHU deve ser pensado⁴.

O diagnóstico laboratorial se define, na maioria dos estudos, em trombocitopenia ($<100.000/\mu\text{L}$) e hemólise microangiopática^{2,5,6}. O distúrbio na coagulação é primariamente plaquetário. Portanto, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina tecidual ativado, tempo de trombina e fibrinogênio encontram-se geralmente em concentração normal. A atividade da antitrombina III é normal². Egerman et al.⁵, em revisão de onze casos de PTT e SHU na gestação, utilizaram escala de gravidade na classificação das pacientes, valorizando sintomas neurológicos, função renal, contagem de plaquetas e nível de hemoglobina, com valores de 0 (baixo risco) a 2 (alto risco). A mesma escala havia sido concebida inicialmente para pacientes com PTT por Rose e Eldor⁷. No comentário final, os autores não encontraram correlação entre o escore de gravidade e o prognóstico a longo prazo.

A insuficiência renal, relacionada à SHU, tem sido observada mesmo depois de semanas após o parto⁸. Hayward et al.⁹ reuniram 52 casos de pacientes com PTT/SHU no Toronto Hospital, em um período de 12 meses, dos quais 69% eram mulheres e nove dessas tiveram o diagnóstico na gestação. A diálise foi necessária em 29% dos pacien-

tes. A análise dos dados mostrou-se falha na identificação de qualquer marcador clínico ou laboratorial para prever remissão completa, tempo total de doença ativa, risco de recorrência ou sequelas permanentes. Do total de pacientes acompanhados, 8% desenvolveram insuficiência renal crônica. Dashe et al.¹, em estudo de onze casos sobre as consequências a longo prazo das microangiopatias trombóticas, evidenciaram insuficiência renal em 67% dos casos, sendo indicada diálise em 42%. A hipertensão arterial e insuficiência renal foram complicações tardias comuns. De nove mulheres, sete necessitaram tratamento medicamentoso para controle da pressão arterial, seis apresentaram perda persistente de função renal no momento da alta e três permaneceram cronicamente em diálise.

Kniaz et al.¹⁰ apresentam um caso de SHU associado a anticorpos antifosfolípidos. A ocorrência de SHU relacionada à atividade antifosfolípide constitui apenas uma das diversas consequências do mecanismo fisiopatológico inicial, que se caracteriza por dano endotelial e estímulo à agregação plaquetária. No caso relatado, a paciente apresentava dosagens negativas de anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico.

Houve avanços no tratamento da PTT/SHU na última década, com o advento da infusão de plasma e da plasmáfereze, determinando um aumento na sobrevivência de 80 a 90% e taxa de resposta clínica que varia em torno de 64%⁵. Os investigadores que defendem a administração de plasma sugerem que o benefício está em oferecer à paciente substâncias que lhe são deficientes (como a prostaciclina), além de, com a plasmáfereze, remover as toxinas do plasma que causam as lesões endoteliais¹¹. Combinação de plasmáfereze e infusão plasmática deve ser iniciada logo após confirmado o diagnóstico³. A reposição inicial de plasma deve ser na dose de 30-40 mL/kg e manutenção com 15-20 mg/kg. Várias sessões de plasmáfereze podem ser necessárias para resposta laboratorial e clínica e o tratamento deve continuar após a melhora dos parâmetros, pelo menos por mais três dias⁴. Para orientar a decisão de descontinuar a plasmáfereze e/ou infusão de plasma, é necessário monitorização diária de hematócrito, reticulócitos, plaquetas e LDH. O esfregaço para verificação de fragmentação hemática pode ser realizado a cada três dias. Assim que esses valores se aproximarem do normal e os níveis de LDH estiverem abaixo de 400, em dias consecutivos, o tratamento pode ser descontinuado¹². A suspensão prematura do tratamento tem sido associada com recorrência. A remissão completa é definida por resolução dos sintomas neurológicos, plaquetas com valores superiores a 150.000, au-

mento gradual sustentado da hemoglobina e nível normal de LDH. Devem ser realizados exames laboratoriais para seguimento e, se diagnosticada recorrência, o tratamento deve ser reiniciado³.

Já foi relatada a possibilidade de ocorrência familiar de PTT/SHU, padrão relacionado possivelmente a herança autossômica recessiva⁴. Wiznitzer et al.¹³ descrevem os casos de duas irmãs que, nas respectivas gestações, apresentaram-se com complicações decorrentes de PTT/SHU, um desses com óbito. O autor se refere à combinação de fatores genéticos com um fator precipitante como a própria gestação ou infecção.

Em concordância com as evidências relatadas, a paciente em questão apresentava-se inicialmente com sintomas conflitantes entre pré-eclâmpsia e PTT/SHU, sendo verificada piora do controle pressórico e perda de função renal no puerpério imediato, além dos sinais laboratoriais de plaquetopenia e hemólise microangiopática que esclareceram o diagnóstico de SHU. No controle diário laboratorial, foi evidenciada melhora constante dos parâmetros hematológicos, assim como estabilização da perda de função renal com a plasmaférese, não sendo esperada, no entanto, recuperação completa da função renal, mesmo na continuidade do tratamento conforme previsto. A história familiar dessa paciente sugere padrão familiar de herança genética. A mãe teria falecido no pós-parto com um quadro compatível com insuficiência renal e a irmã tem insuficiência renal crônica desde a sua última gestação, com diagnóstico etiológico não esclarecido. Em discordância com os relatos da literatura, em que a maioria das pacientes são primigrávidas, a paciente apresentou SHU na terceira gestação, tendo relato de duas gestações prévias sem intercorrências.

A púrpura trombocitopênica trombótica e a síndrome hemolítico-urêmica constituem, provavelmente, diferentes manifestações clínicas de um mesmo processo patológico e estão associadas a alta morbimortalidade, nascimentos pré-termo e morte fetal intra-útero, dentre outros desfechos indesejados. O diagnóstico precoce e tratamento agressivo podem melhorar a sobrevivência das pacientes com o mínimo possível de seqüelas.

Com base no que foi exposto, é importante que a equipe obstétrica esteja atenta a quadros clínicos atípicos envolvendo patologias hipertensivas específicas da gestação. Este cuidado torna possível o atendimento da paciente por uma equipe multidisciplinar (obstetra, nefrologista, hematologista, intensivista), permitindo diagnóstico precoce e tratamento agressivo das complicações, na tentativa de minimizar as chances de seqüelas graves como a insuficiência renal.

ABSTRACT

The hemolytic - uremic syndrome (HUS) presents with a triad of acute renal failure, microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia associated with high morbidity and mortality. On the differential diagnosis, other entities must be considered like preeclampsia, HELLP syndrome, acute fatty liver of pregnancy and thrombotic thrombocytopenic purpura. We report a case of HUS occurring in the immediate postpartum period in a patient initially diagnosed as having preeclampsia. The differential diagnosis was based on abrupt renal failure, blood pressure increase and clinical and laboratorial evidence of hemolysis. Attention is directed to investigation, clinical management and prognosis based on review of the literature.

KEY WORDS: Hemolytic uremic syndrome. Renal failure. Hypertension. Plasmapheresis.

Referências

1. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:662-8.
2. Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 1987; 24:119-29.
3. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:360-7.
4. Egerman RS, Sibai BM. Imitators of preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:551-62.
5. Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:950-6.
6. Misiani R, Appiani AC, Edefonti A, et al. Haemolytic uraemic syndrome: therapeutic effect of plasma infusion. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:1304-6.
7. Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical study of 38 patients. *Am J Med* 1987; 83:437-44.
8. Kahra K, Draganov B, Sund S, Hovig T. Postpartum renal failure: a complex case with probable coexistence of hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count and hemolytic uremic syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 92:698-700.

9. Hayward CP, Sutton DM, Carter WH Jr, et al. Treatment outcomes in patients with adult thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* 1994; 154:982-7.
10. Kniaz D, Eisenberg GM, Elrad H, Johnson CA, Valaitis J, Bregman H. Postpartum hemolytic uremic syndrome associated with antiphospholipid antibodies. A case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1992; 12:126-33.
11. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991; 325:393-7.
12. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325:398-402.
13. Wiznitzer A, Mazor M, Leiberman JR, Bar-Levie Y, Gurman G, Glezerman M. Familial occurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura in two sisters during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:20-1.

Recebido em: 17/5/2002

Aceito com modificações em: 16/9/2002