

Daniela Osorio

Received: 10 December 2019 Accepted: 2 January 2020 Published: 15 January 2020

Abstract

Introduction: Hemolytic uremic syndrome in postpartum is an orphan disease, characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. It occurs due to abnormal complement activation, which activates the membrane attack complex. Pregnancy is characterized by being a pro inflammatory state, which has been related as one of the possible triggers for this pathology. According to its pathophysiology, the use of "Eculizumab" has been established as a gold standard treatment in this pathology. This is a humanized IgG2 monoclonal antibody that blocks the conversion of C5 to C5a, with subsequent inhibition in the formation of the membrane attack complex.

Index terms— renal insufficiency, postpartum period, atypical hemolytic uremic syndrome, thrombocytopenia.

1 I.

Introducción a microangiopatía trombótica (MAT) es un desorden infrecuente caracterizado por lesión endotelial y trombosis de la microvasculatura manifestado con anemia hemolítica microangiopática (deformidad eritrocitaria o esquistocitosis), lactato deshidrogenasa elevada (LDH), trombocitopenia (<150.000 o disminución >25% de conteo inicial) y lesión de órganos, incluyendo lesión renal aguda (1). En el embarazo, la MAT ocurre principalmente debido a síndrome de Hellp (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), menos frecuente por púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) o síndrome hemolítico atípico asociado al embarazo (SHUa-e) (2).

El SHUa-e se caracteriza por una activación descontrolada de la vía alterna del complemento adquirida genéticamente, que se presenta en el periodo de embarazo o postparto, con una incidencia de 1 en 25.000 embarazos (3). Corresponde a una entidad clínica difícil de diagnosticar por presentar síntomas, signos y paraclínicos que se superponen con preeclampsia severa y síndrome de Hellp, se debe sospechar en casos en donde se tenga anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociado a una de las siguientes: menos de 20 semanas de gestación, más de 48 a 72 horas de postparto o historia familiar de SHUa (2).

El sistema del complemento corresponde a una parte del sistema inmune que mediante la activación secuencial de proteínas plasmáticas termina en la activación del complejo de ataque a membrana y la lisis de la célula diana.

Se ha tenido una evolución considerable en el tratamiento de esta patología, se ha utilizado el recambio plasmático hasta el tratamiento actual y estándar de oro que es el eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la conversión de C5 a C5a y C5b -9 (complejo de ataque a membrana MAT), de esta manera la activación del sistema del complemento (5).

A continuación se presenta el caso de dos pacientes, que constituyeron un desafío diagnóstico, al presentarse en el periodo postparto con una sintomatología que simulaba patologías relacionadas con trastornos hipertensivos asociados al embarazo, causando gran morbilidad en las pacientes, llevándolas a un estado crítico, pero que gracias a una intervención oportuna con el anticuerpo monoclonal se logra modular con éxito, resolviendo la injuria renal aguda hasta niveles de nitrogenados normales.

2 Caso 1

Paciente femenina de 24 años de edad, en su segundo embarazo, ingresa a la unidad de cuidado intensivo en día once de postoperatorio de cesárea, adecuados controles prenatales, sin datos de hipertensión previa, ni antecedentes patológicos. Consulta por cuadro clínico de dos días de evolución que consiste en cefalea holocraneal progresiva asociado a disnea, astenia, adinamia y edema de miembros inferiores. Al examen físico de ingreso, tensión arterial 177/100 mmHG, frecuencia cardíaca 93 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 18 respiraciones por minuto, temperatura 37.0 °C, edema grado III, palidez generalizada, fundoscopia sin

4 DISCUSIÓN

48 alteraciones arteriovenosas. Paraclínicos en los que se evidencia: anemia severa de volúmenes normales,
49 trombocitopenia moderada, lactato deshidrogenasa elevada, lesión renal aguda AKIN 3, enzimas hepáticas en
50 rangos de normalidad, resultados resumidos en la tabla 1.

51 Considerándose inicialmente preeclampsia severa versus síndrome de Hellp incompleto, se inició manejo con
52 sulfato de magnesio y terapia de remplazo renal, a pesar de manejo instaurado continua con necesidad de hemod-
53 iálisis, elevación persistente deshidrogenasa, trombocitopenia moderada, anemia normocítica normocrómica con
54 requerimiento de transfusión de hemoderivados.

55 Por evolución atípica se plantea posibilidad de un diferencial de microangiopatía trombótica, por lo que se
56 realizan estudios de extensión: Coombs directo negativo, extendido de sangre periférica normal. Bajo sospecha
57 de microangiopatía trombótica tipo SHUa se inicia plasmaféresis, mientras se obtiene reporte de ADAMST 13.

58 Figura 1: La activación del complemento puede tener tres vías: clásica, alterna y la vía de la lecitina. La
59 regulación está dada principalmente por inhibidores fisiológicos. Mutaciones pueden llevar a una activación
60 persistente o a pérdida de la inhibición que termina en la formación del complejo de ataque a membrana (MAC)
61 que tiene como fin la lisis celular que lleva a un estado de inflamación, estado protrombótico, activación endotelial
62 y plaquetaria persistente. El eculizumab bloquea el paso a C5a y C5b-9. * Proteína cofactor de membrana.

63 Se realizaron 3 sesiones de plasmaféresis, sin modulación de la hemólisis. Presenta episodio convulsivo con
64 reporte de resonancia magnética nuclear: encefalopatía posterior reversible. Se realizaron extendido de sangre
65 periférica seriados, en el cuarto extendió se identificaron esquistocitos 10%, reporte de ADAMST 13 en rangos
66 de normalidad (77%) con lo cual se descarta purpura trombocitopénica trombótica. Se diagnostica SHUa-e por
67 lo que se inició Eculizumab 900 mg, intravenoso, cada semana por cuatro semanas como terapia de inducción,
68 previa vacunación: meningococo serotipo A, B, C, Y y W145.

69 Ante la emergencia de iniciar eculizumab y al no completar quince días de vacunación, se inició profilaxis
70 antibiótica esquema de amoxicilina 500 mg cada día. Posterior a segunda dosis de eculizumab observamos
71 mejoría de paraclínicos, se logró retiro de terapia de remplazo renal y adecuada evolución clínica por lo cual se
72 da de alta en las dos semanas posteriores al inicio de eculizumab para continuar manejo ambulatorio.

73 3 Caso 2

74 Femenina de 18 años de edad, primigestante con parto vaginal a las 38 semanas. Presentando hemorragia
75 postparto con requerimiento transfusional, control posterior del sangrado y egreso. Reingresa en día doce de
76 postparto, manifestando persistencia de sangrado vaginal en escasa cantidad asociado a cefalea holocreadeal,
77 astenia, adinamia y edema de miembros inferiores. Al examen físico de ingreso, tensión arterial 150/85 mmHG,
78 frecuencia cardíaca 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 19 respiraciones por minuto, temperatura
79 37.1°C, palidez generalizada, edema grado II, sangrado vaginal mínimo, no fétido. Inicialmente se considera
80 anemización por sangrado vaginal, se transfunden 3 unidades de glóbulos rojos, llama la atención hipertensión
81 arterial estadio 2, elevación de lactato deshidrogenasa y nitrogenados. A pesar de corregir anemia y sin presencia
82 de sangrado vaginal persiste con elevación de cifras tensionales y alteración en paraclínicos como se muestra en
83 la tabla 2. Se plantea como diagnósticos síndrome de Hellp incompleto.

84 A pesar de múltiples intervenciones la paciente continúa con anemia normocítica normocrómica, lactato
85 deshidrogenasa elevada, trombocitopenia severa e injuria renal aguda AKIN 3 con necesidad de hemodiálisis. Se
86 propone microangiopatía trombótica tipo SHUa, iniciándose plasmaféresis quien durante la trasfusión presenta
87 signos de edema agudo de pulmón, falla ventilatoria con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, con
88 hemoptisis por tubo endotraqueal se plantea posibilidad de síndrome riñónpulmón, el cual se descarta por perfil
89 de autoinmunidad negativo, anticuerpo anti membrana basal glomerular negativo.

90 Persisten signos de hemólisis, trombocitopenia y falla renal, con resultado ADAMST 13 en rangos de
91 normalidad (87%), haptoglobina baja, Coombs directo: negativo, ecocardiograma de control mostró hipocinesia
92 de ventrículo izquierdo, fracción de eyección de 45% sin otras alteraciones estructurales, asociado a elevación de
93 biomarcadores miocárdicos. Presenta convulsión con encefalopatía posterior reversible observada en resonancia
94 magnética nuclear. Ante no mejoría a la plasmaféresis se plantea como diagnostico SHUa-e con manifestaciones
95 renales, neurológicas, pulmonares y cardíacas, se indica inicio de eculizumab 900 mg cada semana por 4 semanas
96 en fase de inducción, 5 días posterior a primera dosis se observa mejoría de parámetros de función renal, lográndose
97 retiro de terapia de remplazo renal y a los dieciocho días posteriores al inicio de Eculizumab egreso sin signos de
98 compromiso cardíaco, neurológico o renal.

99 4 Discusión

100 Dentro del síndrome hemolítico urémico se encuentran dos entidades: el típico, caracterizado por ocurrir en
101 el contexto de un evento infeccioso generalmente gastrointestinal asociado a toxina Shiga, y el atípico que no
102 tiene como antecedente infección por enterobacterias, y que se debe a una activación anómala del sistema del
103 complemento (1). Se trata de una enfermedad de baja incidencia, siendo el primer caso reportado en nuestra
104 institución y departamento.

105 Es bien conocido que el embarazo es un estado proinflamatorio, y que parece ser el disparador de eventos en
106 donde se involucra al sistema inmune, jugando un papel preponderante el sistema del complemento. Estudios
107 han demostrado que las pacientes embarazadas tienen niveles mayores de C4d, C3a, sC5b-9, C3, C9 y Factor H

108 comparado con mujeres no embarazadas. Así mismo las mujeres con preeclampsia tienen niveles aún mayores de
109 proteínas del complemento en comparación de mujeres con embarazo de curso normal (6). Por lo que se considera
110 que el embarazo puede comportarse como el factor desencadenante de enfermedades en donde interviene el sistema
111 del complemento como la preeclampsia, síndrome de Hellp y SHUa, entre otros.

112 Cuando ingresaron las pacientes presentaron hipertensión arterial, anemia normocítica normocrómica, lactato
113 deshidrogenasa elevada, trombocitopenia moderada a severa y azoados elevados con requerimiento de terapia
114 de reemplazo renal como se observa en las tablas 1 y 2. Lo que genera impresión diagnóstica de síndrome de
115 Hellp incompleto por la ausencia de elevación de enzimas hepáticas, pero dada la evolución no característica:
116 persistencia de signos de hemólisis (lactato deshidrogenasa continuamente elevada, haptoglobina disminuida en
117 una de las pacientes y presencia de esquistocitos en el extendido de sangre periférica en una de ellas), requerimiento
118 de transfusión, permanencia de trombocitopenia y falla renal), sin mejoría a pesar de haberse desembarazado
119 hace más de una semana en ambos casos, se plantea diagnósticos diferenciales de MAT en el contexto de embarazo
120 y postparto. Gupta propone sospechar SHUa asociado al embarazo ante la presencia de una de las siguientes:
121 menos de 20 semanas de gestación, más de 48 a 72 horas de postparto o historia familiar de SHUa (2). Nuestras
122 pacientes cumplían con anemia microangiopática, trombocitopenia y haber estado en periodo postparto por más
123 de 72 horas. De aquí inicia la sospecha diagnóstica.

124 Una vez planteada la posibilidad de MAT de etiología diferente, y al descartarse causas como sepsis, malignidad,
125 fármacos, enfermedad autoinmune (1), se llega a considerar púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o
126 SHUa-e. En una cohorte histórica se encontró que la media de niveles de lactato deshidrogenasa en paciente con
127 preeclampsia severa era de 581 u/l (7), mientras que en una serie de casos de pacientes con SHUa se encontró que
128 la media de LDH era de 2953 (8), en nuestras pacientes la media de LDH de ingreso fue 4381,5 lo que nos hizo
129 encaminar el enfoque diagnóstico hacia esta patología. Cómo se ha planteado previamente, a estos diagnósticos
130 se llegan por exclusión (1,4), descartándose PTT con la medición de ADAMS 13, que en nuestros casos fueron
131 mayor a 5% en cada paciente. Llegando así al diagnóstico definitivo de SHUa.

132 El SHUa es una enfermedad de carácter multisistémico, en nuestros casos las pacientes presentaron compromiso
133 neurológico dado por cefalea, convulsión, encefalopatía posterior reversible, compromiso pulmonar con hemoptisis
134 y edema agudo de pulmón, una de nuestras pacientes presentó signos de falla cardíaca aguda, signos de infarto
135 agudo de miocardio con troponina I positiva, descenso de fracción de eyección en el ecocardiograma, hipocinesia
136 difusa del ventrículo izquierdo y requerimiento de soporte inotrópico.

137 En correlación se ha reportado que los síntomas neurológicos son las manifestaciones extra renales que más
138 frecuentemente se presentan llegando a presentarse hasta en un 48% de los casos (9), mientras que en cuanto
139 a complicaciones cardiovasculares estas ocurren en un 10% de los casos, teniendo estrecha relación con el tipo
140 de alteración genética identificado, fisiopatológicamente explicado por una injuria producida sobre el endotelio
141 y pérdida de las propiedades antitrombóticas logrando la formación de trombos (10), esto explica en parte la
142 mayoría de complicaciones extra renales (cerebro, pulmón, ojo, piel).

143 Al realizar el diagnóstico de SHUa, y no contar con eculizumab de forma inmediata, se dio inicio al tratamiento
144 con plasmaféresis de forma diaria, 5 días posterior a iniciada esta terapia no se obtuvo mejoría hematológica o
145 renal. Esta intervención hasta el 2011 fue la primera línea de tratamiento, sin embargo se ha mostrado que en
146 un 56% hay progreso a enfermedad renal crónica terminal, o muerte a un año de seguimiento (11), estos datos
147 corresponden con nuestras pacientes en donde no se obtuvo respuesta a este tratamiento.

148 Cuando se logró obtener eculizumab se dio inicio al tratamiento, con previa vacunación contra meningococo.
149 En nuestros casos debimos iniciar profilaxis antibiótica con ampicilina 500 mg día ante la necesidad urgente
150 de iniciar dicho tratamiento. Se inicia esquema de tratamiento con eculizumab de 900 mg por semana por
151 4 semanas como tratamiento de inducción, evaluando los siguientes parámetros para respuesta primaria o
152 secundaria, según recomendación de estudios sobre seguridad y eficacia de eculizumab. Respuesta primaria:
153 conteo plaquetario >150.000 mm³, preservación de la función renal (incremento de <25% en creatinina sérica
154 basal, y para respuesta secundaria: mejoría de plaquetas y LDH, mejoría en la función renal, estatus libre de
155 MAT definido como (ausencia de descenso en 25% de conteo plaquetario, no necesidad de plasmaféresis y no
156 necesidad de hemodiálisis) (5,12). Por lo anterior se puede observar que en nuestras pacientes se obtuvo una
157 adecuada respuesta al tratamiento con eculizumab, logrando retirar la hemodiálisis.

158 Esto es consistente con los hallazgos de Fakhouri (5), en donde lograron revertir la necesidad de hemodialisis
159 en 83% de sus pacientes y 25% de estos tuvieron respuesta tras la primera semana de iniciada la medicación, como
160 en nuestros casos.

161 Cabe resaltar que SHUa es una enfermedad crónica de fondo genético, principalmente por alteraciones en
162 mecanismos reguladores de la vía alterna del complemento, estudios han encontrado que ente un 41% a 60%
163 de los pacientes se encuentran alteraciones genéticas (4,13), estas mutaciones involucran el factor H (14-30%),
164 proteína cofactor de membrana (MCP), factor I, C3, factor B. Sin embargo el diagnóstico es clínico, y aunque el
165 estudio genético es importante, no es imprescindible para realizar el diagnóstico, ya que en un 59 a 40% de las
166 pacientes no se encontraron dichas alteraciones.

5 III.

6 Conclusión

169 En el contexto de pacientes gestantes o que se encuentre en periodo posparto que debuten con hipertensión
 170 arterial asociado a alteraciones hematológicas como anemia hemolítica de curso inusual es fundamental realizar
 171 diagnósticos diferenciales para microangiopatía trombótica. Como lo son: púrpura trombocitopénica trombótica
 172 (PTT) y síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) o síndrome hemolítico atípico asociado al embarazo (SHUa-
 173 e) (2).

174 El diagnostico de estas entidades son por exclusión, pero una vez realizado, el tratamiento puede mejorar
 notoriamente el curso de la enfermedad y prevenir evolución a falla renal crónica. ¹

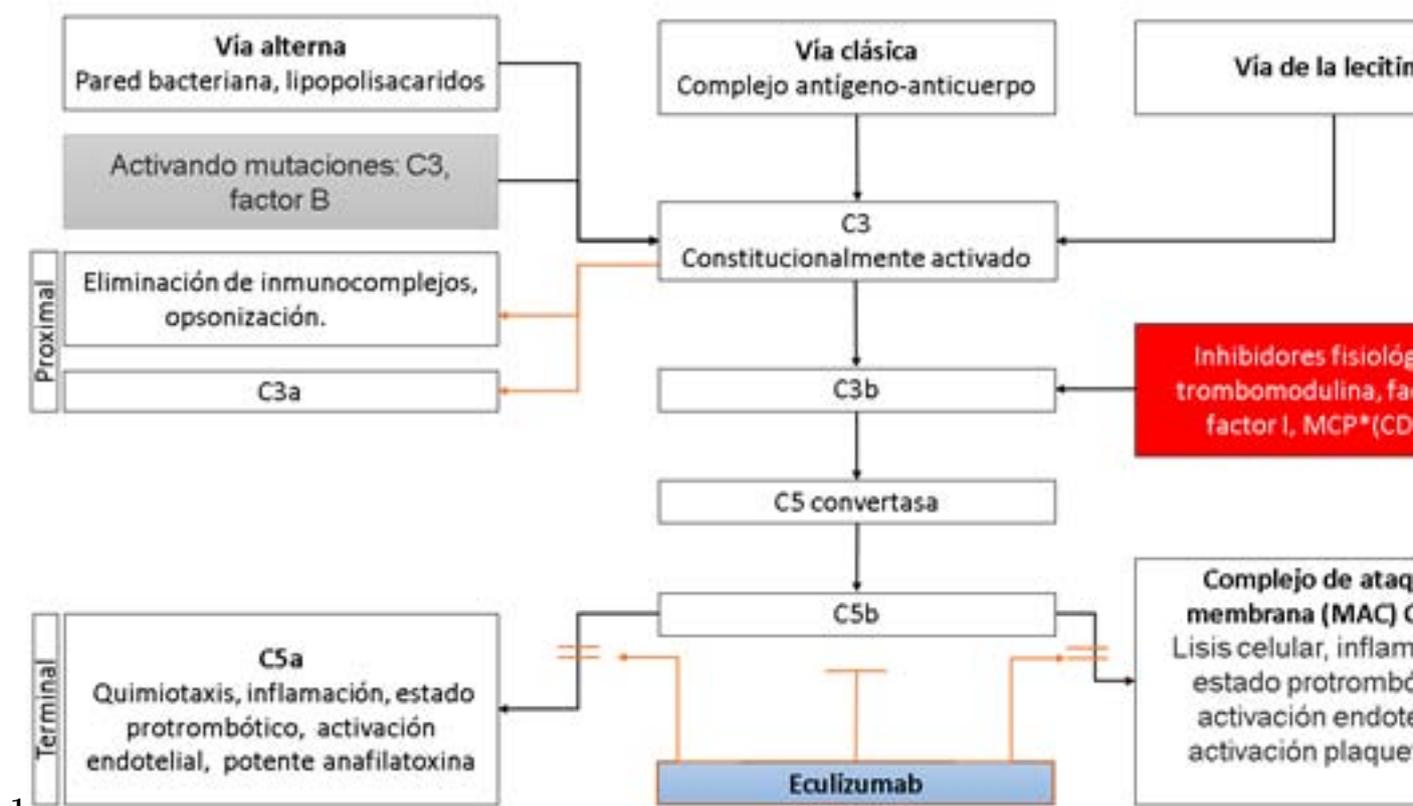


Figure 1: Tabla 1 :

175

Cuando Lo Infrecuente Es Lo Más Probable. Síndrome Hemolítico Urémico Atípico En El Postparto		De Dos Casos	
Anti DNA	Negativo	-	
C3	103	>5%	
C4	41,6	20-30	
Ac anti membrana basal glomerular	No realizado	-	
ADAMST 13	77%	0-1,1 mg/dl	
Haptoglobina	No realizado	0-0.7 mg/dl	
Year 2020	Paraclínicos Leucocitos Ecografía hepato biliar LDH: lactato deshidrogenasa, AST: aspartato aminotransferasa		
36			
Volume XX			
Issue IV			
Version I			
(D ALT	36	25	9-52 u/l
D D			
D)			
Medical Creatinina BUN Proteinuria en 24 horas.	7.8	25	1.9 0.52
Research	2.664	18	-1.04 mg/dl
			9-20 mg/dl
			0-150 mg/24 horas
Global Coombs directo Extendido de sangre periférica Sedimento	Negativo	0-1,1 mg/dl	
Jour- Urinario	Esquistocitos	0-0.7 mg/dl	
nal	10%	mg/dl -	
of	Glóbulos rojos morfología normal		
Bilirrubina total	1.1	1.1	-
Bilirrubina indirecta	0.6	0.5	-
ANAs	Negativo	88	-165 mg/dl
ANCAs	Negativo	14-44	mg/dl

2

II.			
Volumen	corpuscular		96
medio			
Hemoglobina			30.9
corpuscular media			
LDH			4.500
AST			42
ALT			23
Creatinina			3.6
BUN			36
Proteinuria en 24 horas.			6.174
Coombs directo			Negativo
Extendido de sangre periférica	Sedimento Urinario	Bilirrubina total	Bilirrubina indirecta
			Morfología
			de glóbulos
			rojos normales
			Glóbulos rojos
			dismórficos 30%
			1.7 0,7
ANAs			Negativo
ANCAs Anti DNA C3			Negativo Negativo 90
C4 Ac anti membrana basal glomerular	ADAMST 13		35 Negativo. 87%
Haptoglobina			10
Paracrínicos			De ingreso
Leucocitos	Ecografía hepatobiliar		13.800 Normal
Neutrófilos %			83
Hemoglobina			4.3
Plaquetas			54.000 mm ³

[Note: LDH: lactato deshidrogenasa, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, BUN: nitrógeno uréico, ANAs: anticuerpos antinucleares, ANCAs: anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo. Fuente: Elaboración propia.]

Figure 3: Tabla 2 :

176 [] , 10.1056/NEJMoa1208981. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981> 368 p. .

177 [Huerta et al. (2018)] ‘A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome’. A
178 Huerta , E Arjona , J Portoles , P Lopez-Sanchez , C Rabasco , M Espinosa . *Kidney Int* 2018 Feb. 93 (2) p.
179 .

180 [Derzsy et al. (2010)] ‘Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia’. Z Derzsy ,
181 Z Prohaszka , J J Rigo , G Fust , A Molvarec . *Mol Immunol* 2010 Apr. 47 (7-8) p. .

182 [Kozlovskaya et al. (2018)] ‘Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series
183 analysis’. N L Kozlovskaya , Y V Korotchayeva , L A Bobrova . *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018 Apr. p. .

184 [Campistol et al. ()] ‘An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A
185 consensus document’. J M Campistol , M Arias , G Ariceta , M Blasco , L Espinosa , M Espinosa .
186 10.1016/j.nefro.2015.11.006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.11.006> *Nefrologia* 2015.
187 35 (5) p. . (Internet)

188 [Noris and Remuzzi (2014)] ‘Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome’. M Noris ,
189 G Remuzzi . *Nat Rev Nephrol* 2014 Mar. 10 (3) p. .

190 [Burwick et al. (2018)] *Evaluation of Hemolysis as a Severe Feature of Preeclampsia. Hypertens (Dallas, Tex*
191 *1979)*, R M Burwick , M Rincon , S S Beeraka , M Gupta , B B Feinberg . 2018 Aug. 72 p. .

192 [Formeck and Swiatecka-Urban (2018)] ‘Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome’. C
193 Formeck , A Swiatecka-Urban . *Pediatr Nephrol* 2018 Aug.

194 [Caprioli et al. (2006)] ‘Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation,
195 response to treatment, and outcome’. J Caprioli , M Noris , S Brioschi , G Pianetti , F Castelletti , P
196 Bettinaglio . *Blood* 2006 Aug. 108 (4) p. .

197 [Assis et al. ()] *Microangiopatías trombóticas en la unidad de cuidados intensivos*, Camargo Assis , F , Ortiz Ruiz
198 , G , Garay Fernández , M Córdoba , J P Yepes , D González , AM . <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0122726217300162> 2017. 17 p. . (Acta Colomb Cuid Intensivo. Internet)

200 [Fakhouri et al. (2016)] ‘Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic
201 Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial’. F Fakhouri , M Hourmant , J M Campistol , S R
202 Cataland , M Espinosa , A O Gaber . 10.1053/j.ajkd.2015.12.034. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.034> *Am J Kidney Dis* 2016 Jul 1. 68 (1) p. . (Internet)

204 [Legendre et al. (2013)] ‘Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome’.
205 C M Legendre , C Licht , P Muus , L A Greenbaum , S Babu , C Bedrosian . *N Engl J Med* 2013 Jun 5.

206 [Dashe et al. (1998)] ‘The longterm consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic
207 purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy’. J S Dashe , S M Ramin , F G Cunningham . *Obstet*
208 *Gynecol* 1998 May. 91 (5) p. . (Pt 1)

209 [Gupta et al. ()] ‘Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis’. M Gupta , B B Feinberg
210 , R M Burwick . *Pregnancy Hypertens* 2018.