

Anemia y hematuria en un lactante de 2 meses

Víctor Lopez-Baez¹, Elisa González Forster², Yolanda Calzada¹, Elena Codina-Sampera¹

1. Servicio de Nefrología Infantil y Trasplante Renal, Hospital Materno Infantil Sant Joan de Déu.

2. Servicio de Hematología Clínica Hospital Materno Infantil Sant Joan de Déu.

Consentimiento:

Se ha solicitado la autorización verbal y por escrito a los tutores legales del paciente para la publicación del caso y sus imágenes en cumplimiento de la normativa vigente en materia de confidencialidad y protección de datos.

Abreviaturas:

Hb: Hemoglobina

LDH: Lactato deshidrogenasa

iP/C: Índice proteína/creatinina

CMV: Citomegalovirus

Correspondencia:

Dr. Víctor A. Lopez-Baez

ORCID: 000-0002-2535-0205

Servicio de Nefrología Infantil y Trasplante Renal, Hospital Materno Infantil Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona (Cataluña), España.

Email: valopez@sjdhospitalbarcelona.org

Recibido: 25/3/21. Aceptado: 16/4/21

CASO CLÍNICO

Lactante varón, de 2 meses de vida, que ingresa por ictericia persistente en contexto de deposiciones líquidas, alguna con hebras de sangre, afebril, y tira de orina patológica con hematías y proteinuria. En la exploración física presentaba ictericia, presión arterial inferior al p90 para sexo, edad y talla, sin otros hallazgos relevantes.

Es fruto de segunda gestación controlada, de padres no consanguíneos y sin antecedentes familiares de interés para el caso actual. En el período perinatal presentó ictericia a los 15 días de vida, con una anemia atribuida a isoimmunización ABO con los siguientes parámetros de laboratorio: hemoglobina de 6,9 mg/dl, elevación de bilirrubina indirecta, reticulocitosis y presencia de anticuerpos anti-A (madre, grupo sanguíneo O Rh+; y recién nacido, grupo A Rh+) a pesar de estudio de antioglobulina directo negativo. Además, hiperbilirrubinemia que precisó tratamiento con fototerapia durante 72 horas y una dosis de gammaglobulina endovenosa. No presentó otras citopenias durante el período neonatal y tampoco necesitó transfusión de concentrado de hematías. Durante el manejo ambulatorio se objetivó recuperación completa del valor de hemoglobina.

Al ingreso presentó anemia asociada a trombopenia con función renal normal, sin alteraciones electrolíticas ni trastornos del medio interno. El análisis de orina demostró tendencia a la hipostenuria con un índice proteína/creatinina 0,99 mg/mg (adecuada para su grupo de edad) y el sedimento mostró hematuria macroscópica. En la figura I y en la tabla I presentamos un resumen de signos, síntomas y resultados de laboratorio en el momento del ingreso.

Figura I. Presentación clínica.

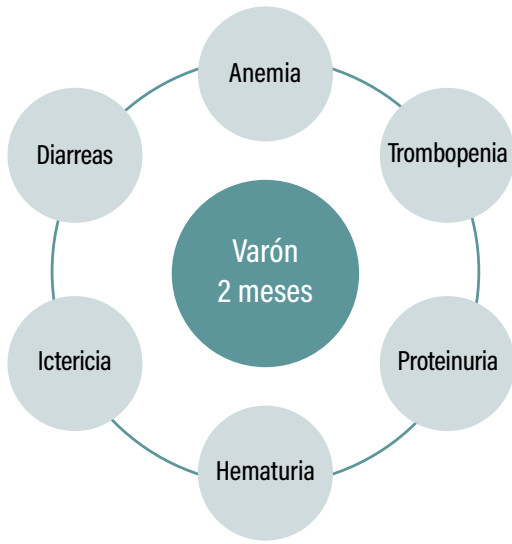


Tabla I. Debut.

PLASMA	
Hb (g/dl)	7,6
Plaquetas (mil/mmcc)	49
LDH (UI/L)	1586
Haptoglobina (mg/L)	<40
Esquistocitos (xC)	11
Creatinina (mg/dl)	0,4
Cistatina C (mg/L)	1,5
C3/C4 (mg/L)	784/130
COOMBS directo	Negativo
ORINA	
iP/C (mg/mg)	0,99
Hematíes (xC)	50-100



Challenge

PREGUNTA 1

Teniendo en cuenta su sospecha diagnóstica, ¿qué parámetros de laboratorio serían necesarios para llegar al diagnóstico?

PREGUNTA 2

¿Cuál sería la aproximación terapéutica en este caso?

Las respuestas se publicarán en el siguiente número.
También puede ver las respuestas en nuestra página web: www.analesnefrologiapediatrica.com

RESPUESTAS

Abreviaturas:

- ANCA: Anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilos
- LES: Lupus eritematoso sistémico
- MAT: Microangiopatía trombótica
- PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica
- SHU: Síndrome hemolítico urémico
- VEB: Virus de Epstein-Barr
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- VHA: Virus hepatitis A
- VHC: Virus hepatitis C

DISCUSIÓN Y SOLUCIÓN

La anemia hemolítica no autoinmune con trombopenia y afectación renal es la forma de presentación del síndrome hemolítico urémico (SHU), que a su vez forma parte del diagnóstico diferencial de un grupo heterogéneo de entidades médicas que clínicamente se caracterizan por microangiopatía trombótica (MAT). Por su parte, la MAT es el resultado de una disfunción endotelial con la consecuente formación de trombos ricos en plaquetas y fibrina en la microcirculación^{1,2}. Una vez formado el trombo, se inicia un consumo de plaquetas y una destrucción mecánica de los eritrocitos, lo que justifica la clínica hematológica con presencia de eritrocitos fragmentados (Esquistocitos), lactato deshidrogenasa (LDH) elevada y consumo de haptoglobina³.

El diagnóstico diferencial de las MAT clásicamente se orientaba según la asociación con síntomas neurológicos, más frecuente en la púrpura trombótica con trombocitopenia (PTT), o con afectación renal en el contexto de SHU. Sin embargo, existe una superposición de las manifestaciones clínicas asociadas a estas entidades y, actualmente, el diagnóstico diferencial se establece en base a su etiología; en la figura II ofrecemos el algoritmo diagnóstico de las MAT³⁻⁵. La PTT está causada por un defecto congénito o adquirido de la actividad plasmática de ADAMTS13, una proteasa circulante encargada de la degradación de los diferentes fragmentos del factor multimérico de von Willebrand. En ausencia de ADAMTS13, estos multímeros se depositan en el endotelio con la consecuente formación de agregados plaquetarios y microtrombos^{4,6,7}.

La clasificación etiológica del SHU es más compleja, ya que puede ocurrir en diferentes contextos fisiopatológicos. En la edad pediátrica, una amplia mayoría de los casos (85-95 %) están asociados a infecciones, principalmente por infestación intestinal de bacterias productoras de toxina Shiga, como son la *E. coli* enterohemorrágica (STEC de su acrónimo en inglés Shiga-toxin *Escherichia coli*) o la *Shigella dysenteriae*, y menos del 5 % se asocian a infección por neumococo u otros agentes infecciosos (virus: influenza A, H1N1, entre otros); el 10% restante incluye diferentes entidades con características y presentación clínica similar^{5,8}. En este contexto, la MAT con afectación renal puede agruparse bajo la denominación de SHU atípico (SHUa), siendo el resultado de la interacción de factores hereditarios predisponentes y/o a la exposición con

Figura II. Clasificación de las microangiopatías trombóticas.

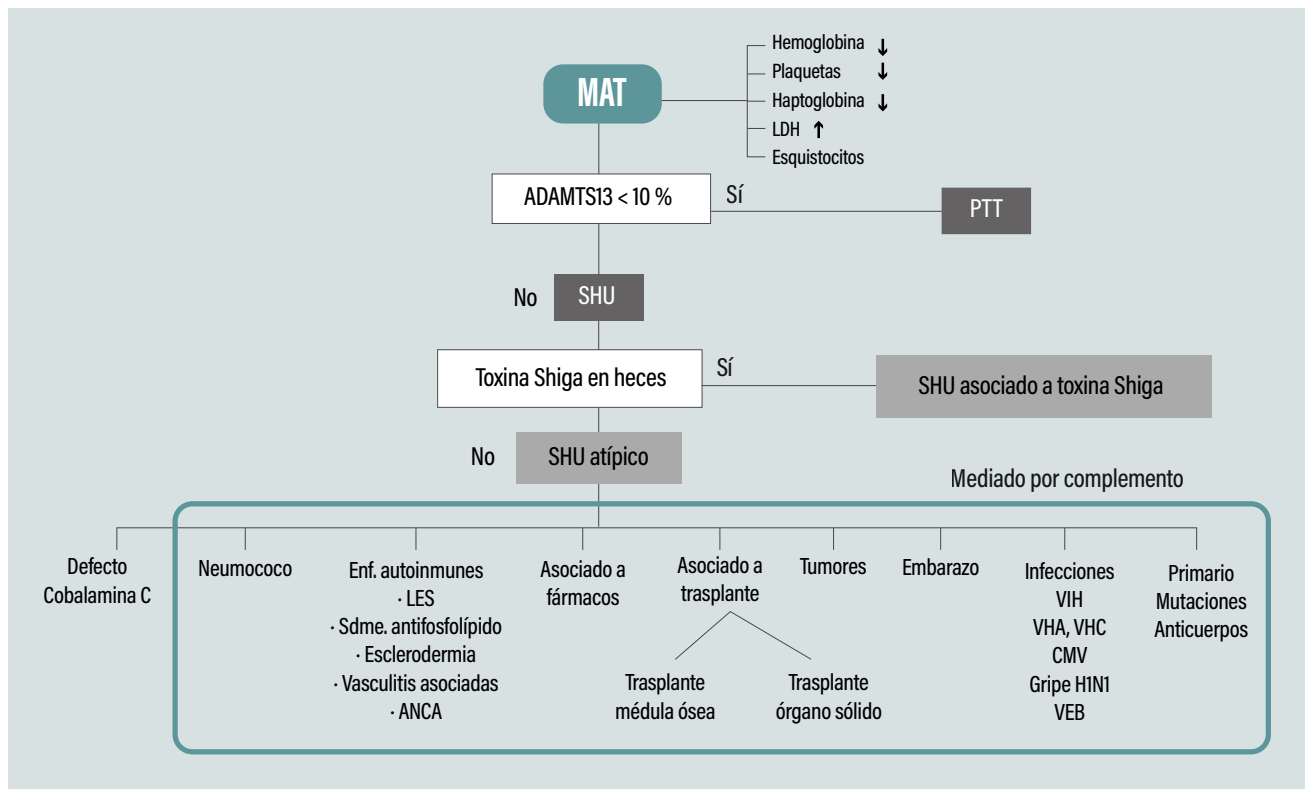


Tabla II. Criterios para el diagnóstico clínico de SHUa.

CARACTERÍSTICAS	TÍPICO	ATÍPICO
Infección <i>E. Coli</i>	Común	No
Factor genético	No definido	Común
Edad	>6 m (<6m: 5 %) (6m-3a: 65 %) (>3 a: 30 %)	Cualquier edad (RN- 6 m: 28 %) (6 m-2 a: 28 %) (2-4 a: 44 %)
Estación	Verano	Todo el año
Pródromos	Diarrea sanguinolenta	Inespecíficos Anemia previa no filiada
Inicio	Súbito	20% insidioso 80% forma fulminante
Isquemia colon	Posible	No
Alteración neurológica	Ocasional	Común
Hipertensión	Moderada	Grave
Lesión anatómica	Capilar glomerular	Arteriolar
Recidivas/IRC	Poco frecuentes	Frecuentes
Mortalidad	<5 %	10 %

factores ambientales (potenciadores o gatillo)⁹, que se manifiestan en el seno de desórdenes: 1. Hereditarios (variantes patológicas en los genes reguladores de la vía alternativa del complemento); 2. Adquiridos (secundarios a enfermedad autoinmune o malignidad); 3. Hipertensión severa; 4. Fármacos como los inhibidores de la calcineurina y mTOR, entre otros; 5. Metabólico (déficit de cobalamina C). En los 4 primeros, se cree que el complemento tiene un papel crucial en la fisiopatología, mientras que en el metabólico no^{5, 10, 11}.

Para responder la primera pregunta, el diagnóstico diferencial se resume en la figura II. Por otro lado, existen parámetros clínicos bien definidos que nos permiten establecer el diagnóstico de SHU por desregulación del complemento, que se recogen en la tabla II, y donde también se incluyen los diferentes parámetros analíticos para el diagnóstico diferencial¹². En nuestro caso, el estudio ampliado demostró una adecuada actividad de ADAMTS13, descartándose PTT. También se desestimó el origen metabólico, dados los valores adecuados de cobalamina, y, por tanto, los datos de anemia hemolítica no autoinmune (COOMBS negativo) con afectación renal (proteinuria y hematuria) apoyan el diagnóstico de SHUa (ver tabla III). Así mismo, la edad de

Tabla III. Pruebas complementarias y evolución.

Edad (meses)	2	3*	4	5	6	7	8
PLASMA							
Hb (g/dl)	7,6	9,9	13	13,1	12,8	12,9	11,5
Plaquetas (mil/mmcc)	49	232	257	307	300	269	248
LDH (UI/L)	1586	864	870	715	748	658	694
Haptoglobina (mg/L)	<40	<40	<40	103	376	259	594
Esquistocitos(xC)	11	9	2	0	-	4	-
Actividad ADAMTS13 (%)	59	-	-	-	-	-	-
COOMBS directo	Negativo	-	-	-	-	-	-
COOMBS indirecto	Negativo	-	-	-	-	-	-
Creatinina (mg/dl)	0,4	0,43	0,41	0,46	0,43	0,41	0,39
Cistatina C (mg/L)	1,5	1,35	1,23	1,23	-	1,14	1,31
C3/C4 (mg/L)	784/130	701/98	668/93	681/103	746/122	707/107	821/174
C5b9 (ng/mL)	-	-	-	-	-	-	116
Homocisteína total (umol/L)	7,58	-	-	-	-	-	-
Cobalamina (pmol/L)	220	-	-	-	-	-	-
Folato (nmol/L)	42,2	-	-	-	-	-	-
ORINA							
iP/C (mg/mg)	0,99	0,25	0,56	0,53	0,39	0,39	0,28
Hematías (xC)	50-100	5-10	1-5	0	0	0	0
HECES							
ARRAY	STEC(+)	-	-	-	-	-	-
Cultivo	-	Negativo	-	-	-	-	-
GENÉTICA							
Estudio genético y funcional de las proteínas reguladoras de la vía alterna del complemento	En curso						

*Control después de la primera dosis de eculizumab

presentación (<6 meses), el debut insidioso y el antecedente de un episodio previo de anemia justifica el uso de eculizumab (segunda pregunta)^{13, 14}, pese a haber obtenido un estudio en heces positivo para STEC. Este último pudo ser el detonante, y no la causa primaria, que explique el proceso clínico de nuestro paciente^{1, 12, 13}. Una vez iniciado el eculizumab, se objetivó una respuesta favorable, rápida y completa de los parámetros de hemólisis. Durante la evolución, se demostró una reducción considerable en los valores de proteinuria y negativización de la hematuria, como se resume en la tabla III.

En cuanto al tratamiento, son claras las indicaciones para el inicio de eculizumab en pacientes en los que se demuestra clínicamente una desregulación de la vía alternativa del complemento¹⁴. Sin embargo, es de especial relevancia mencionar que no existen parámetros bien definidos que establezcan el tiempo de duración o mantenimiento de inhibidores selectivos de la proteína C5 del complemento en estos pacientes. Por otro lado, parece razonable el uso y mantenimiento de eculizumab, por lo menos hasta disponer del estudio genético y funcional del complemento. Incluso se ha descrito el beneficio del uso de eculizumab en casos de SHU por STEC, teniendo en cuenta el papel cardinal del complemento en la fisiopatología de esta entidad, aunque su elevado costo es una barrera importante para su disposición en algunos lugares¹⁵.

Bibliografía

1. JM Campistol, M Arias, G Ariceta, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2015 2015;35(5):421-447. doi:10.1016/j.nefro.2015.07.005.
2. A Gäckler, O Witzke. [Thrombotic microangiopathy]. *Der nephrologe*. 02/03/2021 2021;doi:10.1007/s11560-021-00487-1.
3. NS Sheerin, E Glover. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000Res*. 09/25/2019 2019;8doi:10.12688/f1000research.19957.1
4. F Fakhouri, J Zuber, V Frémeaux-Bacchi, C Loirat. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet (London, England)*. 08/12/2017 2017;390(10095):681-696. doi:10.1016/S0140-6736(17)30062-4
5. T Cavero, M Alonso. Where are we with haemolytic uremic syndrome? *Medicina clinica*. 10/23/2018 2018;151(8):329-335. doi:10.1016/j.medcli.2018.02.016
6. EH Phillips, JP Westwood, V Brocklebank, et al. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016 Jan 2016;14(1):175-185. doi:10.1111/jth.13189
7. DG Noone, M Riedl, C Licht. The role of von Willebrand factor in thrombotic microangiopathy. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2018 Aug 2018;33(8):1297-1307. doi:10.1007/s00467-017-3744-y
8. M Blasco Pelicano, S Rodríguez de Córdoba, JM Campistol Plana. [Atypical hemolytic uremic syndrome]. *Medicina clinica*. 11/20/2015 2015;145(10):438-445. doi:10.1016/j.medcli.2014.08.006
9. S Rodríguez de Córdoba, MS Hidalgo, S Pinto, A Tortajada. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2014 Jun 2014;40(4):422-430. doi:10.1055/s-0034-1375296
10. S Meri. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *European journal of internal medicine*. 2013 Sep 2013;24(6):496-502. doi:10.1016/j.ejim.2013.05.009
11. F Peyvandi, R Rossio, B Ferrari, et al. Thrombotic microangiopathy without renal involvement: two novel mutations in complement-regulator genes. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016 Feb 2016;14(2):340-345. doi:10.1111/jth.13210
12. V Talarico, M Aloe, A Monzani, R Miniero, G Bona. Hemolytic uremic syndrome in children. *Minerva pediatrica*. 2016 Dec 2016;68(6):441-455.
13. G Ariceta, N Besbas, S Johnson, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009 Apr 2009;24(4):687-696. doi:10.1007/s00467-008-0964-1
14. C Loirat, F Fakhouri, G Ariceta, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2016 Jan 2016;31(1):15-39. doi:10.1007/s00467-015-3076-8
15. S Loos, J Oh, MJ Kemper. Eculizumab in STEC-HUS: need for a proper randomized controlled trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2018 Aug 2018;33(8):1277-1281. doi:10.1007/s00467-018-3972-9