

## Anticuerpos anti-factor H en el síndrome hemolítico urémico asociado a *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. ¿Deberíamos incluirlo en el estudio inicial?

María Azpilicueta Idarreta<sup>1</sup>, Montserrat Antón Gamero<sup>1,2</sup>, Laura María Sáez García<sup>3</sup> y Lucía Tainta León<sup>4</sup>

1. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

2. Universidad de Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

3. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

4. Centro de Salud La Calzada, Gijón, Asturias.

### RESUMEN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad poco frecuente pero potencialmente muy grave. El SHU asociado a *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC) supone el 85-90 % de los casos. El SHU mediado por complemento tan solo alcanza el 5-10 %. Existen además otras causas secundarias que se deben descartar, por lo que el proceso diagnóstico resulta complejo en muchas ocasiones. El diagnóstico etiológico del SHU puede tener implicaciones terapéuticas.

Presentamos el caso de una niña de 3 años, previamente sana, con un SHU precedido de una diarrea enteroinvasiva. A las 48 horas del inicio presentó complicaciones neurológicas y cardiológicas graves, por lo que se instauró tratamiento con eculizumab, previa extracción de muestra de sangre para el estudio funcional y genético del complemento. Posteriormente se confirmó la presencia de STEC. La paciente mejoró progresivamente, pero desarrolló secuelas neurológicas graves. Más adelante recibimos resultados del estudio con positividad de anticuerpos anti-factor H con complejos factor H-anti-factor H y delección de los genes que codifican *CFHR1- CFHR3* que pudieron jugar un papel patogénico en la enfermedad.

El proceso diagnóstico escalonado del SHU en función de los antecedentes y la situación clínica es complejo y determinante para comprender su fisiopatología y mejorar la toma de decisiones terapéuticas.

### Palabras clave:

Síndrome hemolítico urémico, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga, anticuerpos anti-factor H.

### Correspondencia:

Email: maria.azpilicueta.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 17/07/2023. Aceptado: 2/08/2023

### INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica definida por la asociación de daño renal agudo, trombocitopenia y anemia hemolítica no inmune. Es poco frecuente pero potencialmente muy grave. El proceso diagnóstico debe ir guiado por la edad de presentación, la sintomatología asociada y la patología previa del paciente<sup>1</sup>. En la población pediátrica la causa más frecuente es la relacionada con *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC), del inglés *Shiga toxin (Stx)-producing Escherichia coli*, con una incidencia anual estimada a nivel mundial de 6,1/100 000 en menores de 5 años<sup>2</sup>. Aproximadamente un 25 % de los pacientes presentan secuelas a largo plazo y una mortalidad de 1-5 %<sup>3</sup>. La segunda causa más frecuente es el SHU mediado por complemento con una incidencia de 0,5/1 000 000 por año. El pronóstico de esta entidad ha mejorado sustancialmente desde la aparición de los tratamientos bloqueantes de complemento<sup>4</sup>. En ocasiones, estas dos entidades pueden estar solapadas. Además, existen otras entidades y causas secundarias relacionadas con SHU que deben tenerse en consideración<sup>1</sup>.

Presentamos un caso clínico que ilustra las dificultades y la importancia de un diagnóstico sindrómico y etiológico precoz.

## CASO CLÍNICO

Niña de 3 años, previamente sana, que ingresó en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por mal estado general, oliguria, edemas moderados y palidez mucocutánea con petequias aisladas. En las pruebas complementarias se objetivó daño renal agudo estadio 3 KDIGO 2012, anemia hemolítica no inmune y plaquetopenia (Tabla I).

La semana previa presentó vómitos, diarrea mucosanguinolenta y deshidratación moderada, por lo que permaneció 8 horas en observación para rehidratación oral sin presentar alteraciones analíticas.

Con el diagnóstico de SHU se inició de forma simultánea el proceso diagnóstico y el terapéutico que comentaremos posteriormente (Figura I).

### Proceso diagnóstico

Dada la edad de la paciente, el antecedente de diarrea enteroinvasiva y la ausencia de otros antecedentes o de tratamientos farmacológicos, la etiología más probable era SHU asociado a STEC. Al no disponer nuestro centro de técnicas específicas de diagnóstico, se envió una muestra de heces para coprocultivo al Centro Nacional de Microbiología.

Aunque la etiología parecía bastante evidente, se solicitaron otras pruebas complementarias adicionales para descartar posibles patologías asociadas (Tabla I).

### Tratamiento, resultados del estudio diagnóstico y evolución

Al ingreso se inició hemodiafiltración venovenosa continua por sobrecarga hídrica, alteraciones electrolíticas y uremia. Se transfundieron concentrado de hematíes y plaquetas siguiendo las recomendaciones actuales<sup>5</sup>.

A las 48 horas presentó un deterioro del nivel de conciencia, convulsiones tónico-clónicas generalizadas e inestabilidad hemodinámica, por lo que precisó intubación y administración de drogas vasoactivas. Se realizó una tomografía computarizada craneal que descartó lesiones cerebrales agudas. En las ecocardiografías seriadas se objetivaron datos compatibles con miocardiopericarditis.

Debido a la aparición de complicaciones neurológicas y cardíacas graves, se inició tratamiento con eculizumab, previa extracción de muestra de sangre para el estudio funcional y genético del complemento.

Seis días después recibimos resultados que confirmaron el aislamiento de STEC con genes productores de toxina Shiga 1 y 2. También se confirmó la actividad normal de ADAMTS 13. Se descartaron otras causas infecciosas. En el estudio inmunológico se detectaron ANA positivos a títulos bajos sin patrón autoinmune y consumo de C3 y C4 (Tabla I).

Tras el inicio de eculizumab mejoró lentamente. La función cardíaca se normalizó a los 9 días, la hematológica a los 21 días y la renal a los 28 días, pero con secuelas neurológicas muy graves. La paciente desarrolló progresivamente una espasticidad y distonía graves que requirieron politerapia, reintubación y ventilación mecánica, y posteriormente traqueostomía. En la resonancia magnética posterior se apreció encefalopatía secundaria a microangiopatía trombótica con afectación grave de los ganglios de la base.

A los 2 meses del inicio de la enfermedad conocimos el resultado del estudio funcional y genético del complemento. Se detectaron anticuerpos anti-factor H, junto con complejos factor H-anti-factor H que se consideraron patogénicos. No se encontraron mutaciones en los genes reguladores del complemento, pero la paciente presentaba una delección de los genes codificantes *CFHR3-CFHR1* (del inglés *complement factor H related proteins*) en homocigosis relacionados con la producción de anticuerpos anti-factor H. A los 8 meses se negativizaron, por lo que se ha discontinuado el tratamiento con bloqueante del complemento, sin que haya presentado nuevos episodios.

La recuperación de la función renal y cardíaca han sido completas; sin embargo, las secuelas neurológicas graves limitan significativamente su calidad de vida (Figura I).

Tabla I. Resumen de los datos analíticos de la paciente

DIAGNÓSTICO	RESULTADOS
<b>Sindrómico</b>	Hemoglobina 8,9 g/dl Esquistocitos >2 % Coombs directo negativo LDH 2541 U/l Haptoglobina <1 mg/dl Plaquetas 64 000/mm <sup>3</sup> Coagulación: actividad protrombina 85 %, TTPAr 0,8, fibrinógeno 219 mg/dl Urea/creatinina 185/2,77 mg/dl
<b>Etiológico</b>	
<i>STEC</i>	Coprocultivo: <i>STEC</i> . Genes productores de toxina Shiga 1 y 2 positivos
<i>Complemento</i>	<i>Funcional</i> C3 54 mg/dl C4 6 mg/dl CH50 25 mg/dl Anticuerpos anti-factor H Complejos factor H-anti-factor H positivos <i>Genético</i> Delección de <i>CFHR1-CFHR3</i> en homocigosis
<i>Púrpura trombótica trombocitopénica</i>	Actividad ADAMTS13 75 % Anticuerpos anti-ADAMTS 13 negativos
<i>Metabolismo cobalamina</i>	Homocisteína 1,19 mg/l Vitamina B12 274 mg/dl
<i>Autoinmunidad</i>	ANA positivos 1/360 centrosoma AC 24 Anti-ADN, anticoagulante lúpico, antifosfolipasa negativo
<i>Infeccioso</i>	Serología VIH, virus hepatitis B y C, antígeno COVID y gripe A negativos

STEC: *Shiga toxin (Stx)-producing Escherichia coli*; VIH: virus inmunodeficiencia humana; ANA: anticuerpos antinucleares

## DISCUSIÓN

El SHU y sus posibles causas parecen bien definidas; sin embargo, este caso ilustra cómo, a pesar del mayor conocimiento de esta entidad, todavía existen retos diagnósticos y terapéuticos.

Nuestra paciente presentaba una clínica compatible con SHU asociado a STEC. Su diagnóstico puede ser complicado, ya que cuando se inicia el SHU las deposiciones han cesado, y en ocasiones el antecedente de diarrea no es claro. El coprocultivo precisa medios especiales, y su rendimiento diagnóstico disminuye a los 4 días de inicio de la diarrea. Las técnicas de biología molecular y genéticas que permiten la detección por PCR del STEC y las toxinas Shiga son más rápidas y mantienen su rendimiento hasta 20 días después del inicio de la diarrea, siendo también válidas las muestras obtenidas por hisopo rectal cuando la diarrea ya no está presente<sup>6</sup>. Sin embargo, estas técnicas no siempre están disponibles y puede ser necesario solicitarlas a centros de referencia (Tabla II).

En el STEC es frecuente que haya datos de activación de la vía alterna del complemento<sup>7,8</sup>, que se ha relacionado con peor evolución neurológica<sup>7,9</sup>. Además, hay estudios que apuntan a una mayor prevalencia de alteraciones funcionales y genéticas en estos pacientes<sup>8,10</sup>. Cuando aparecen complicaciones neurológicas y cardíacas en el SHU asociado a STEC, el tratamiento con bloqueantes del complemento podría disminuir las secuelas a largo plazo<sup>11,12</sup>.

Nuestra paciente presentaba anticuerpos anti-factor H y complejos factor H-anti-factor H, así como una mutación genética que le predisponía a formarlos. Cada vez

**Tabla II.** Métodos diagnósticos de infección por *Escherichia coli* enterohemorrágico

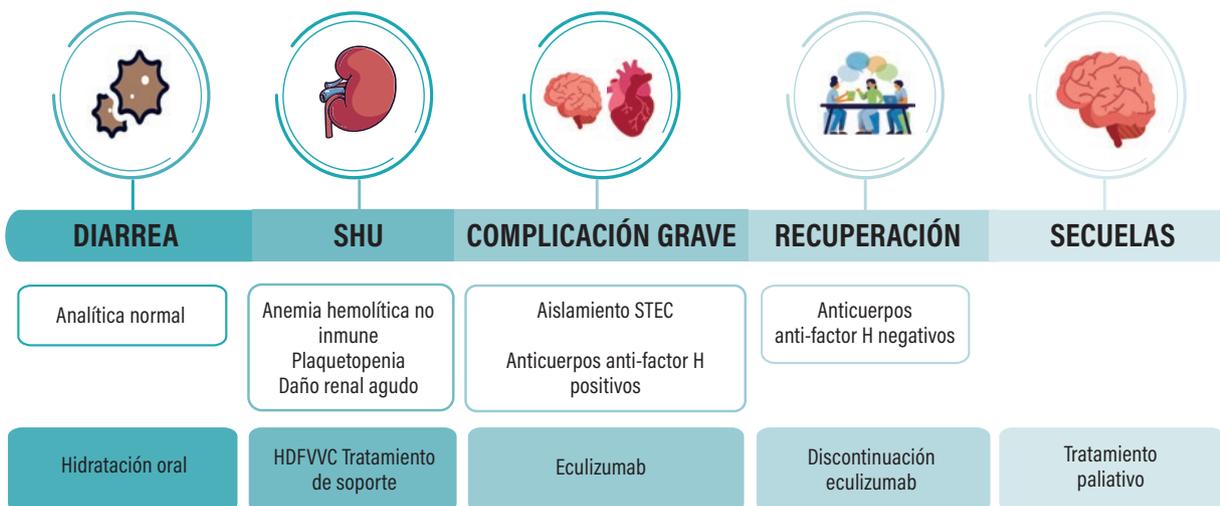
MÉTODO DIAGNÓSTICO	MUESTRA	TIPOS	CARACTERÍSTICAS
Identificación y serotipado de <i>Escherichia coli</i> enterohemorrágico	Coprocultivo hisopo rectal	Con sorbitol: Agar sorbitol-MacConkey	Identificación serotipo O157:H7 La adición de cefixima telurito o sales biliares aumenta la sensibilidad
		Medios de cultivo cromogénicos	Identificación de serotipos O157 y no O157
Identificación toxina Shiga 1 y 2 ( <i>Stx</i> 1, 2)	Hisopo rectal	Detección <i>stx</i> Detección y distinción de genes codificadores de <i>stx</i> Secuenciación completa del genoma de STEC	Rendimiento hasta 20 días después del inicio de la diarrea
Serológico	Sangre	Anticuerpos anti-LPS IgM e IgG	Poco valor discriminativo En casos de evolución tardía a SHU

LPS: lipopolisacárido; Ig: inmunoglobulina

hay más estudios que describen la asociación de STEC con la formación de anticuerpos anti-factor H. En cuanto a la genética subyacente en estos casos, solo en una paciente se reportaron mutaciones en genes codificadores de factor H<sup>8,9</sup>.

En el momento del empeoramiento, no disponíamos de ningún resultado del estudio etiológico, pero, dada la gravedad, se inició tratamiento con eculizumab. No se consideraron tratamientos como plasmaféresis o inmunoadsorción por la escasa evidencia de la literatura,

**Figura I.** Resumen de la evolución de la paciente, pruebas complementarias y tratamiento.



SHU: síndrome hemolítico urémico; HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua; STEC: *Shiga toxin (Stx)-producing Escherichia coli*

con resultados dispares<sup>12</sup>, y por la mejoría progresiva que presentó la paciente a las 48 horas del inicio del tratamiento.

El estudio genético del complemento en el STEC es controvertido y debe contemplarse en casos de mala evolución<sup>8,10</sup>. Sin embargo, consideramos que incluir la medición de los títulos de anticuerpos anti-factor H podría ayudar a optimizar el tratamiento inicial.

El pronóstico del SHU ha mejorado sustancialmente gracias a los cuidados de soporte, al mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y a los avances diagnósticos y terapéuticos específicos. No obstante, sigue habiendo grandes retos que resolver. Las dificultades técnicas y logísticas para obtener pruebas complementarias especializadas pueden retrasar el diagnóstico. Por este motivo, la centralización de estas pruebas mediante un kit diagnóstico dirigido (STEC, ADAMTS 13 y anticuerpos anti-factor H) que ofrezca resultados iniciales de las principales etiologías en 24-48 horas puede ser de gran utilidad.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Bibliografía

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, *et al.* diagnóstico y tratamiento . Documento de consenso. *Nefrología*. 2015;5(35):421-47.
2. Ylinen E, Salmenlinna S, Halkilahti J, Jahnukainen T, Korhonen L, Virkkala T, *et al.* Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(9):1749-59.
3. Alconcher LF, Lucarelli LI, Bronfen S. Long-term kidney outcomes in non-dialyzed children with Shiga-toxin *Escherichia coli* associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2023;38(7):2131-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05851-4>.
4. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, *et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-51.
5. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, *et al.* Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):4-21.
6. Joseph A, Cointe A, Kurkdjian PM, Rafat C, Hertig A. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):1-46.
7. Balestracci A, Meni Battaglia L. C3 levels and neurologic involvement in hemolytic uremic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(10):2009-10.
8. Westra D, Volokhina EB, van der Molen RG, van der Velden TJAM, Jeronimus-Klaasen A, Goertz J, *et al.* Serological and genetic complement alterations in infection-induced and complement-mediated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2017;32(2):297-309. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3496-0>.
9. Galvez C, Krall P, Rojas A, Oh J, Cano F. HUS with mutations in CFH and STEC infection treated with eculizumab in a 4-year-old girl. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2023;38(4):1195-203. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05694-z>.
10. Kallianpur AR, Bradford Y, Mody RK, Garman KN, Comstock N, Lathrop SL, *et al.* Genetic Susceptibility to Postdiarrheal Hemolytic-Uremic Syndrome after Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection: A Centers for Disease Control and Prevention Food-Net Study. *J Infect Dis*. 2018;217(6):1000-10.
11. Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlens-tiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) with Neurological Involvement. *Med (United States)*. 2015;94(24):1-6.
12. Percheron L, Gramada R, Tellier S, Salomon R, Harambat J, Llanas B, *et al.* Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(8):1385-94.