



## **Ecuzumab en recién nacido con síndrome hemolítico urémico atípico: a propósito de un caso**

### ***Ecuzumab for atypical hemolytic uremic syndrome in newborn: a case report***

#### **Sr. Director:**

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica definida por la tríada anemia hemolítica trombótica microangiopática no inmune (hemoglobina <10g/dL, esquistocitos, test de Coombs negativo), trombocitopenia (recuento de plaquetas <150 x 10<sup>9</sup>/L) e insuficiencia renal aguda<sup>1,2</sup>. La mayoría de los casos (90%) son consecuencia de una infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga u otros gérmenes productores de verotoxina dando lugar a lo que se conoce como SHU típico. Raramente se produce el SHU atípico<sup>2</sup> (SHUa), por desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento, determinada por mutaciones o polimorfismos que disminuyen o aumentan la actividad de proteínas reguladoras del complemento. Como consecuencia, se produce daño endotelial y fenómeno de microangiopatía trombótica (MAT) sistémica<sup>3</sup>.

Clásicamente, el tratamiento de elección recomendado para el SHUa consistía en el recambio plasmático (RP), con el objetivo de aportar dosis elevadas de proteínas reguladoras del complemento funcionales y eliminar inhibidores solubles del complemento disfuncionales endógenos, anticuerpos antifactor H y factores inflamatorios/trombogénicos que participan en el daño endotelial e hiperagregación plaquetaria<sup>3</sup>.

La FDA y la EMA aprobaron ecuzumab como tratamiento de primera línea de SHUa. El ecuzumab es un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado recombinante que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, bloqueando la escisión en C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. La consecuencia de dicha acción es una reducción rápida y sostenida de la microangiopatía trombótica mediada por el complemento<sup>4</sup>.

#### **Descripción del caso**

Recién nacido varón de 38 semanas de gestación y 2.130 g ingresado en UCI neonatal por edemas ge-

neralizados tratados con perfusión de furosemida (1,5 mg/kg/hora) e hiperbilirrubinemia que no responde a triple fototerapia y seroalbúmina. Tras realizarse una exanguinotransfusión al segundo y tercer día de nacer, se observa empeoramiento del edema, hipertensión arterial mantenida con cifras de 140/98 mmHg administrándose hidralazina (hasta 0,2 mg/kg) y perfusión continua de labetalol (hasta 0,8 mg/kg/hora), elevación progresiva de los niveles de urea (de 62 a 146 mg/dL; valores referencia (VR):8-26 mg/dL) y creatinina (de 1,7 a 2,8 mg/dL; VR: 0,31-0,98 mg/dL) acompañado de trombocitopenia (de 60 a 25 10<sup>3</sup>/μL; VR:125- 450 10<sup>3</sup>/μL) ya existente al nacimiento (48 10<sup>3</sup>/ μL) y anemia hemolítica con presencia de esquistocitos y coombs directo negativo ( la Hb pasa de 12,5g/dL a 7,8g/dL, y el Hto de 36% a 22,6%). A pesar del fallo renal agudo no se inicia diálisis peritoneal debido a diuresis entre 2,5-4,5 mg/kg/hora.

Al noveno día de nacimiento se administra plasma por hemólisis persistente. Se transfundieron concentrados de plaquetas en seis ocasiones y hematíes en tres. PCR de citomegalovirus y parvovirus B19 negativa. El estudio genético-molecular de la vía alternativa del complemento mostró resultados normales y confirmó ausencia de mutaciones en genes del factor H, I y MCP, así como en haplotipos de los genes CFH y MCP. Pese a ello y quedando pendiente el ADAMS 13, se diagnóstica SHUa por la sintomatología presentada y se inicia tratamiento con ecuzumab. Tras la primera dosis de 300 mg se observa una rápida respuesta en 48h al desaparecer la hemólisis y la tendencia a la trombopenia (la Hb se normaliza pasando de 8,5 a 12,4 g/dL y la cifra de plaquetas aumenta de 25 a 51 10<sup>3</sup>/μL), incrementándose el débito urinario y desapareciendo los edemas, pudiendo retirarse el tratamiento diurético. El descenso de los marcadores renales fue insidioso hasta alcanzar las 48h post-tratamiento a partir de las cuales pasó a ser rápido y sostenido. Mejoraron las cifras de creatinina (3,44 a 1,9 mg/dL) y urea (156 a 102 mg/dL). La LDH descendió de 1640 a 625 U/L (valores al 7º y 11º día de nacimiento respectivamente) (VR con 4 - 10 días de edad : 545-2000 U/L);VR con 10 días - 24 meses de edad: 180 - 430 U/L). Con la segunda dosis una semana más tarde se obtuvieron valores de urea de 55 mg/dL, creatinina de 0,84 mg/dL y LDH de 288 U/L. A partir de entonces el ecuzumab se administró cada 3 semanas con evolución favorable. Durante el tratamiento se asoció amoxicilina clavulánico como medida profiláctica frente al meningococo.

## Comentario

El SHUa constituye una enfermedad grave, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad. A pesar de los espectaculares avances de estos últimos años, existe todavía un 30-40% de pacientes en los que se desconoce el gen o genes responsables de una posible susceptibilidad genética y en los que no se detecta la presencia de anticuerpos antifactor H, por lo que es posible que otros genes de complemento no analizados todavía puedan ampliar la lista de genes asociados con el SHUa.

El pronóstico del SHUa es sombrío pese al tratamiento intensivo recomendado con RP y medidas de soporte vital. Considerando las dificultades técnicas de la realización de RP en pacientes pediátricos (por el tamaño corporal), así como sus potenciales complicaciones, Josep M Campistol et al.<sup>3</sup> en su documento de consenso recomiendan, ante una sospecha fundada de SHUa, el uso precoz de eculizumab como tratamiento de elección de primera línea en esta población, evitando la realización de RP.

Nuestro paciente presentaba la triada característica del SHUa por lo que se pautó RP con el que no obtuvo ninguna mejoría. Ante esta situación se inició eculizumab. Según ficha técnica<sup>4</sup>, en pacientes con SHUa pediátricos menores de 18 años, la pauta posológica de eculizumab se calcularía en función del peso corporal iniciando tratamiento a partir de los 5 kg. Hay descritos pocos casos de utilización de eculizumab en neonatos, además de éste<sup>5,6,7</sup>. En todos los casos, la pauta de mantenimiento de 300 mg cada 3 semanas con eculizumab ha sido adecuada para regular el sistema de complemento y con ello la MAT. Dado a que los ensayos clínicos no recogen pacientes de estas características, estas experiencias nos pueden servir para considerar al eculizumab como una

posible terapia de primera línea en recién nacidos mientras se investigan otras opciones terapéuticas nuevas.

## Bibliografía

1. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open* 2013;3:e003573. doi:10.1136/bmjopen-2013-003573.
2. Rodríguez de Córdoba S, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrología* 2011;2 Supl 1:58-65.
3. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2013;33 Supl 1:27-45.
4. Ficha técnica de eculizumab [internet]: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2012 [consultada 1 junio 2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf).
5. Ariceta T, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, López-Trascasa M. Eculimab in the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Infants. *Am J Kidney Dis*. 2012 May; 59 (5): 707-10.
6. Besbas N, Gulhan B, Karpman D, Topaloglu R, Duzova A, Korkmaz E, Ozaltin F. Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jan; 28 (1): 155-8. doi: 10.1007/s00467-012-2296-4.
7. Michaux K, Bacchetta J, Javouhey E, Cochat P, Frémaux-Bacchi V, Sellier-Leclerc AL. Eculizumab in neonatal hemolytic uremic syndrome with homozygous factor H deficiency. *Pediatr Nephrol*. 2014 Dec; 29 (12): 2415-9. doi: 10.1007/s00467-014-2933-1.

Y. M. Alonso-Triana<sup>1</sup> y M. J. Perrino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de Alcañiz, Teruel. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yalonsotriana@gmail.com

(YM. Alonso-Triana).

Recibido el 12 de julio de 2014; aceptado el 9 de abril de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.7768