

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor



SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Desafios no Tratamento

Telma Francisco

Unidade de Nefrologia Pediátrica

Área da Mulher, Criança e Adolescente, CHULC, EPE



Sumário

- Classificação das MAT
- Algoritmo diagnóstico e terapêutico
- Tratamento de suporte
- STEC-SHU
- SHU associado a *S. pneumoniae*
- SHU atípico
- Casos clínicos
- Conclusões/pontos-chave

Microangiopatias Trombóticas

Definição

TROMBOCITOPÉNIA

<150.000 ou ↓ >25%

±

HEMÓLISE MICROANGIOPÁTICA

LDH ↑ e/ou ↓ haptoglobina e/ou
esquizócitos e/ou ↓ hemoglobina; Coombs -

E um ou mais dos seguintes:

SINTOMAS NEUROLÓGICOS

Confusão e/ou convulsões

LESÃO RENAL

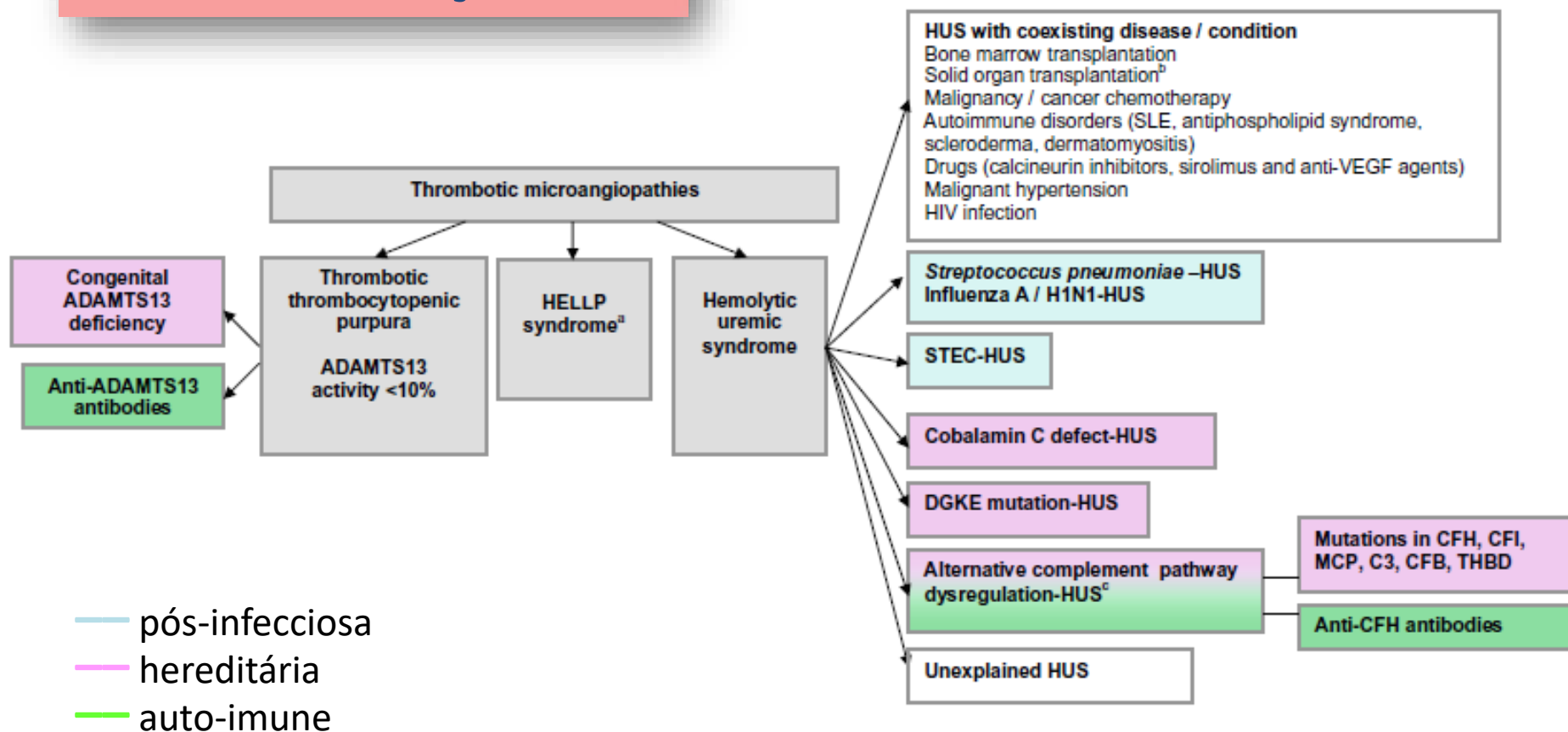
Creatinina ↑ e/ou ↓ TFG
e/ou alterações urinárias

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Diarreia e/ou náuseas/vômitos e/ou
dor abdominal e/ou gastroenterite

Microangiopatias Trombóticas

Classificação



Síndrome Hemolítico-Urémico

HUS with coexisting diseases or conditions

- Haemopoietic stem cell transplantation
- Solid-organ transplantation
- Malignancy
- Autoimmune diseases
- Drugs
- Malignant hypertension
- Pre-existing nephropathy

Infection-induced HUS

- *S pneumoniae*-HUS
- STEC-HUS
- Others (influenza A, H1N1, HIV)

SHU típico

Cobalamin C defect-HUS

DGKE-HUS

(DGKE-HUS = SHU associado ao déficit de diacilglicerol quinase ϵ)

HUS with dysregulation of the complement alternative pathway

Mutations in *CFH*, *CFI*, *MCP*, *C3*, *CFB*, *THBD*

Anti-*CFH* antibody

SHU atípico

HUS without identified complement or DGKE mutation or anti-*CFH* antibody

30-40%
de SHUa)

Classificação proposta em 2016
pelo International Haemolytic
Uraemic Syndrome Group

Será SHU? SHUa? Outra MAT?

TROMBOCITOPÉNIA

<150.000 ou ↓ >25%



HEMÓLISE MICROANGIOPÁTICA

LDH ↑ e/ou ↓ haptoglobina e/ou
esquizócitos e/ou ↓ hemoglobina; Coombs -

E um ou mais dos seguintes:

SINTOMAS NEUROLÓGICOS

Confusão e/ou convulsões

LESÃO RENAL

Creatinina ↑ e/ou ↓ TFG
e/ou alterações urinárias

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Diarreia e/ou náuseas/vômitos e/ou
dor abdominal e/ou gastroenterite

Avaliar atividade ADAMTS13 e pesquisa de toxina Shiga

≤10% de atividade ADAMTS13

PTT

>10% de atividade ADAMTS13

SHUa

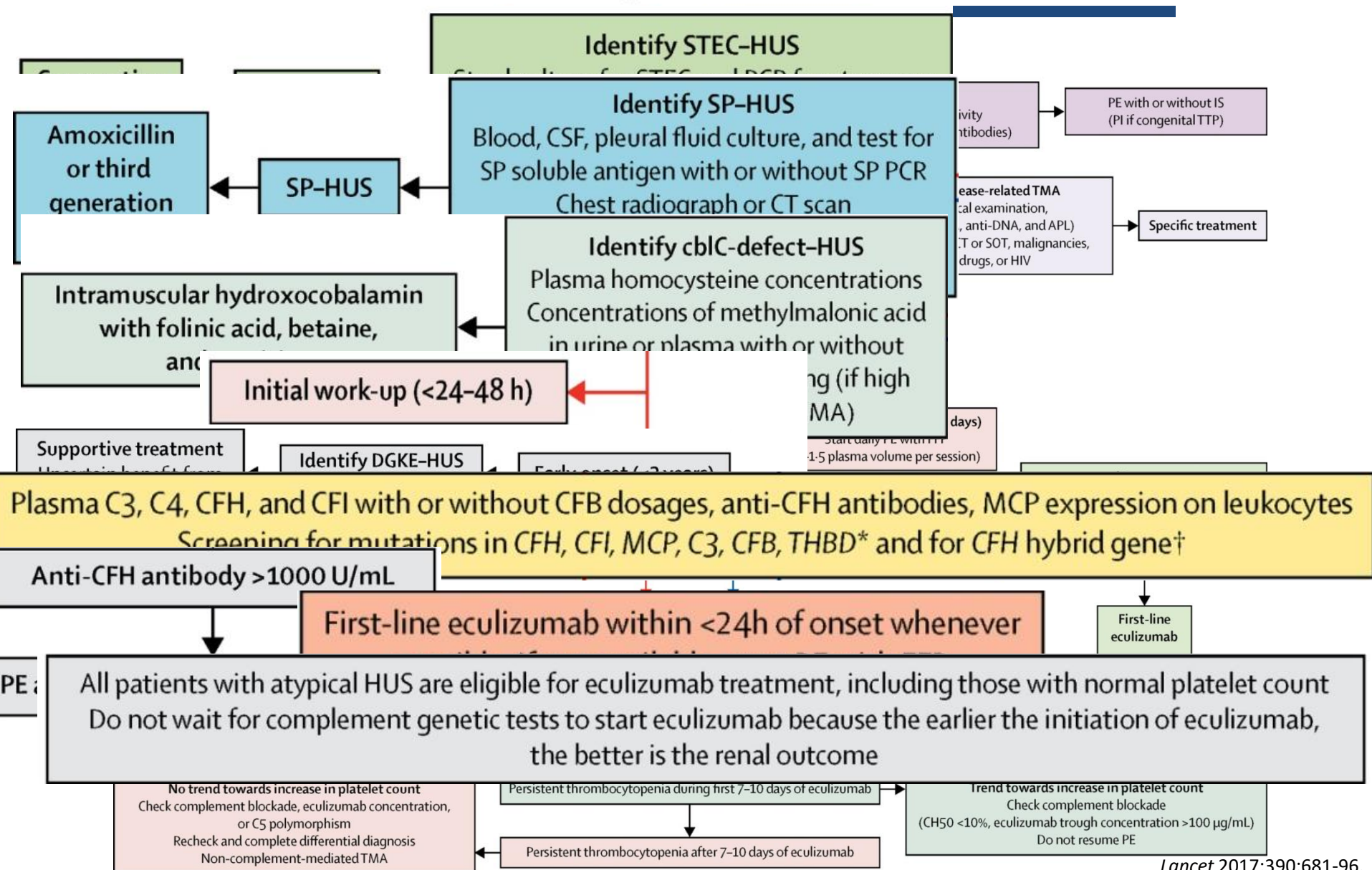
MAT secundária

Toxina shiga positiva

SHU associado a
toxina shiga

SHU: diagnóstico e tratamento

First episode of TMA



Será SHU? SHUa? Outra MAT?

Considerações importantes

- O diagnóstico de **SHUa** pode ser estabelecido quando foram excluídas outras causas com um grau de probabilidade clínica razoável.
- 30% dos casos de **SHU típicos/associados a diarreia** poderão não ser confirmados como STEC-SHU por coproculturas, detecção de toxina Shiga ou serologias.
- Algumas crianças com **SHUa** poderão não apresentar a tríade completa de SHU:
 - Ø trombocitopénia (15%);
 - Ø anemia (6%);
 - função renal preservada (17%).
- Actualmente não existe nenhum teste diagnóstico direto para o **SHUa**.
- Níveis normais de C' não excluem **SHUa**.
- Resultados de estudo genético → demorados! Não devem atrasar tratamento do SHUa.

Tratamento de Suporte

- Pilar do tratamento do SHU! Contribuiu grandemente para reduzir mortalidade.
- **Internamento!** Unidades familiarizadas com tratamento de lesão renal aguda.

EQUILÍBRIO HIDRO-ELETROLÍTICO E ÁCIDO-BASE

- Prevenção/correção de desidratação (sobretudo no STEC-SHU) *versus* correção de sobrecarga de volume.
- Correção de alts iônicas e ácido-base
- Inserção de acesso vascular e início de diálise, se necessário.

TRANSFUSÕES

ATENÇÃO: Se ausência de suspeita de SHU associado a *S. pneumoniae*!!

PLAQUETAS	CONCENTRADO ERITROCITÁRIO
- Diátese hemorrágica; - Plaquetas <10.000 - Procedimentos invasivos	- Hb <8g/dL, sintomática. - Hb <6g/dL; - Htc <18%

Tratamento de Suporte

DETEÇÃO, MONITORIZAÇÃO E TRATAMENTO DE:

- Hipertensão arterial;
- Complicações neurológicas (*status epilepticus*, coma);
- Complicações intestinais (necrose intestinal, estenose, perfuração);
- Pancreatite;
- Miocardiopatia isquêmica

**Abordagem
multidisciplinar!**

INTERNAMENTO EM U. CUIDADOS INTENSIVOS

- Instabilidade hemodinâmica;
- Diátese hemorrágica;
- Anemia refratária;
- Lesão renal aguda com necessidade de hemodiálise;
- Alt. estado de consciência com risco/necessidade de ventilação mecânica;
- Manifestações cardiovasculares ou pulmonares graves

Tratamento – toxina Shiga

- **Correção** precoce e adequada **da desidratação**.

Reduz taxa de envolvimento do SNC, necessidade de diálise, duração do internamento e sequelas a longo prazo renais e extrarrenais (*Pediatrics* 2016; 137: 1–9.)

- Restrição hídrica apenas se anúria ou sobrecarga hídrica com risco de vida.

- **Antibióticos contraindicados** na fase de gastroenterite:

- induzem lesão da membrana bacteriana → maior libertação de toxina Shiga;
- poderão ter mais ação sobre flora intestinal → vantagem seletiva da bactéria;
- indução da expressão do gene da toxina Shiga (quinolonas: ++ ciprofloxacina)

... Contudo...

- Tratamento com **azitromicina** encurtou excreção de O104 em casos de SHU;
- Azitromicina reduz libertação de toxina Shiga.

»»» Estudo prospectivo em curso com azitromicina (**ZITHROSHU**)

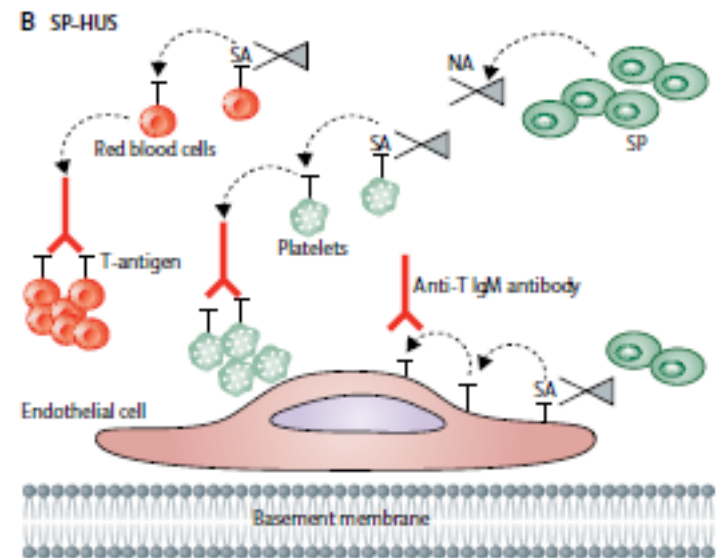
- Anti-trombóticos, antifibrinolíticos, quelantes da toxina Shiga, infusões de plasma ou plasmaferese: sem benefício.

Tratamento – *S. pneumoniae*

- Início rápido de **antibiótico**
(ampicilina ou cefalosporina de 3ª geração se meningite).
- Evitar transfusão de plasma
- Evitar transfusão de plaquetas
- Evitar transfusão de concentrado eritrocitário

Plasma contém Ac anti Thomsen-Friedenreich:
Promoção da aglutinação Thomsen–Friedenreich
-anti-Thomsen–Friedenreich
→ Agravamento do SHU

- **Tratamento essencialmente de suporte!**



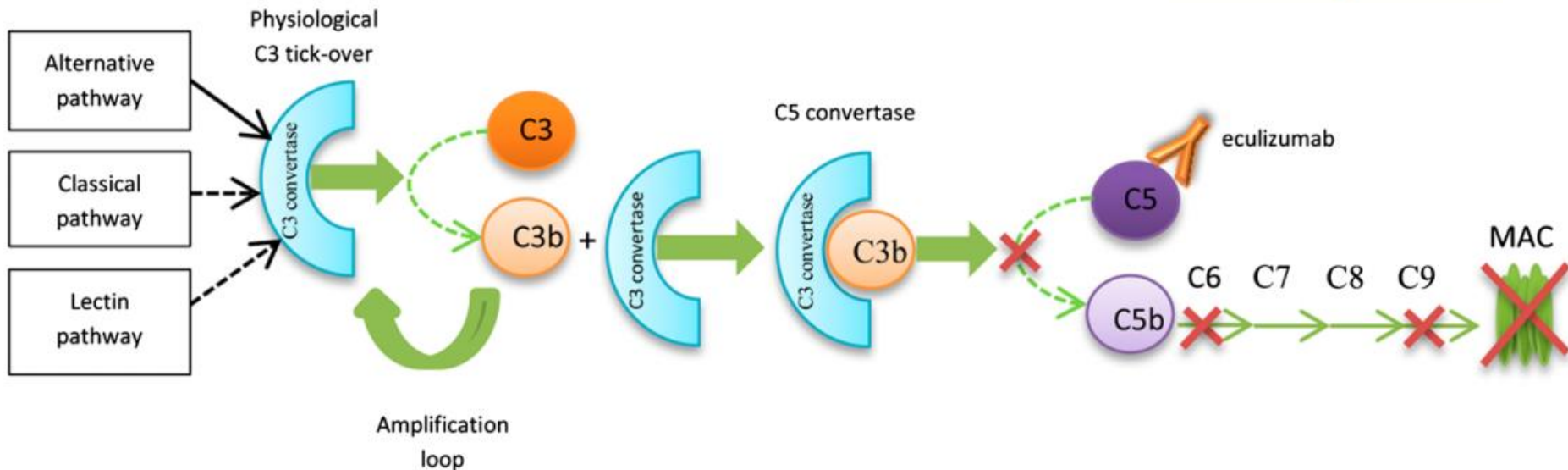
Tratamento – SHUa

PLASMAFERESE (PF)

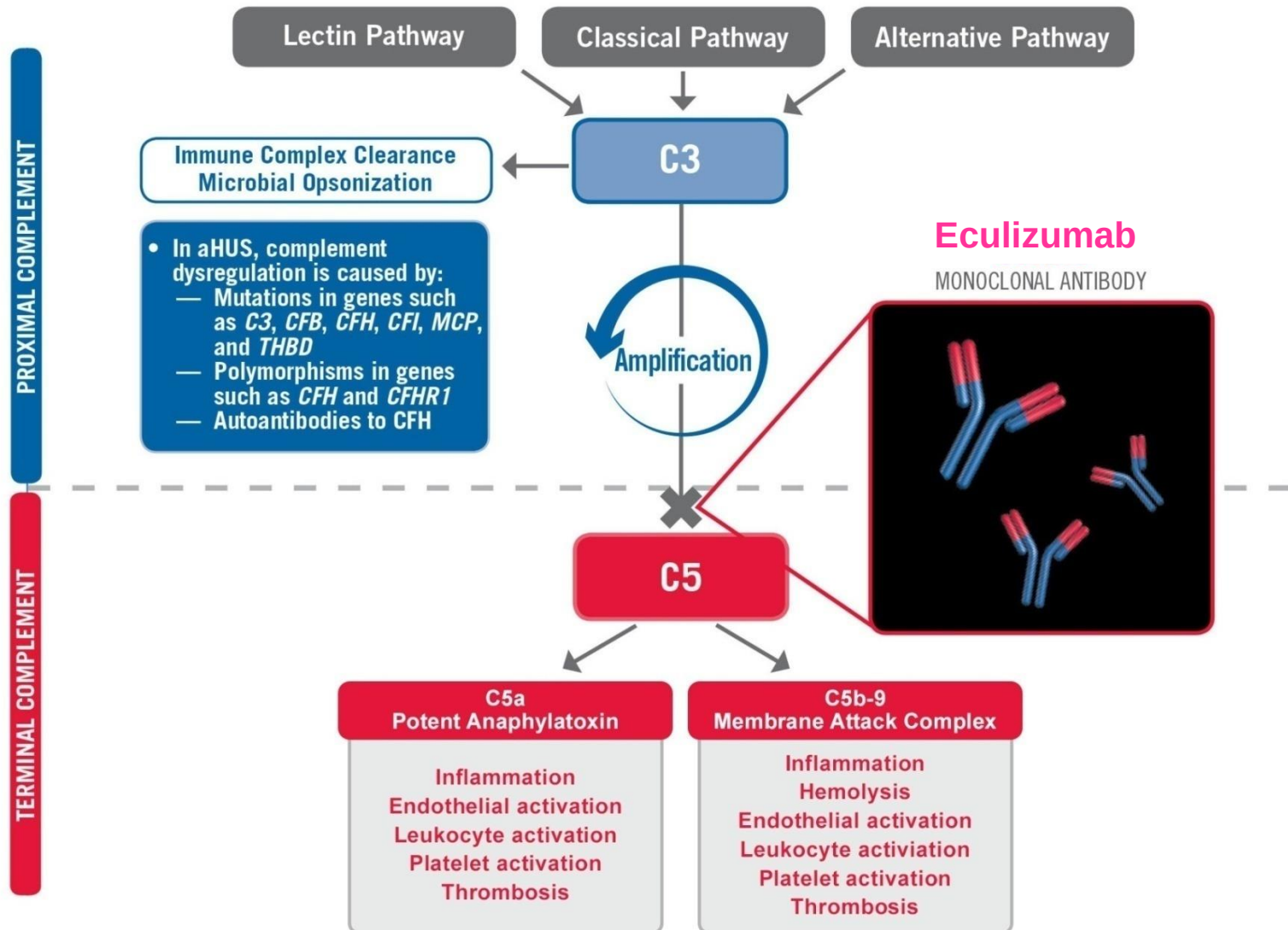
- Ausência de evidência forte da eficácia da PF no SHUa.
- PF não diminui as concentrações séricas de marcadores de ativação da via alterna do complemento (*Blood* 2015;125:3253–62).
- Embora induza remissão hematológica, tem pouco efeito na sobrevivência renal.
Estudo italiano: remissão hematológica em 78% das crianças e 58% dos adultos, mas 48% das crianças e 67% os adultos morreram ou ficaram em DRCT (*Clin J Am Soc Nephrol* 5:1844–1859).
- Risco de complicações (infecção, trombose, hemorragia, quilotorax).
- Reposição com **plasma fresco congelado**, 1.5 vezes a plasmémia (60-75ml/Kg/sessão).

Eculizumab

- Anticorpo monoclonal anti-C5.
- Previne a clivagem de C5 e a formação de de C5a e C5b-9.



Eculizumab



Tratamento – SHUa

ECULIZUMAB (ECZ)

- Não existem estudos prospectivos randomizados que avaliem a segurança ou eficácia de qualquer terapêutica para o SHUa, sobretudo devido à raridade da doença.
- A verificação da eficácia do ECZ assenta na comparação entre controlos históricos na era pré-ECZ e os doentes tratados com ECZ.
- Vários relatos de caso e estudos retrospectivos e prospectivos confirmam a eficácia do ECZ no SHUa.

Tratamento – SHUa

ECULIZUMAB (ECZ)

■ **Ensaio 1** (*Kidney Int.* doi:10.1038/ki.2014.42):

- 17 adultos e adolescentes com TMA resistente a PF/PI.
- Plaquetas normalizaram em 7 dias (1-218) e LDH em 14 dias (0-56) após 1ª dose.
- Manutenção da remissão hematológica durante tempo de TTO (2 anos) em 88%.
- TFGe melhorou 32 ml/min/1.73 m² às 26 semanas
- Magnitude da melhoria correlacionou-se com a precocidade do início do ECZ.
- Apenas 12% em diálise crônica após 2 anos de duração do tratamento.

■ **Ensaio 2** (*NEJM* 2013;368:2169–81)

- 20 adultos e adolescentes com DRC que mudaram para ECZ após PF/PI.
- 95% mantiveram remissão hematológica após tratamento de 2 anos.
- Melhoria da TFGe foi apenas de 6 (3–9) ml/min/1.73 m² às 26 semanas;
- Contudo, esta melhoria da TFGe manteve-se após 2 anos de tratamento e correlacionou-se com início mais precoce do ECZ após evento agudo de SHU.

Tratamento – SHUa

ECULIZUMAB (ECZ)

Ensaio 3 e 4 (*J Am Soc Nephrol* 2013;24:821A–822A. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:751A):

- 22 crianças e 41 adultos.
- 55% das crianças e 15% dos adultos receberam ECZ como terapêutica de 1ª linha
- Resposta completa com melhoria da função renal mantida após 26 semanas em 64% das crianças e em 80% dos adultos durante 1 ano de tratamento.
- Recuperação da TFGe: 64 ml/min/1.73m² nas crianças e 29.3 nos adultos.

	Trial 1 [13, 77]		Trial 2 [13, 77]		Trial 3 [79]	Trial 4 [80]	
Median treatment duration ^b	26 weeks	2 years	26 weeks	2 years	26 weeks	26 weeks	1 year
Mean change in platelet count from baseline (G/L)	73	75	/	/	164	135	116.9
Normalization of platelet count ^c (% patients)	82	88	90	90	95	98	100
Hematologic normalization ^c (% patients)	76	88	90	90	82	88	97
TMA event-free status ^c (% patients)	88	88	85	95	/	90	90
Complete TMA response with preserved renal function ^c (% patients)	/	/	/	/	/	73	80.5
Complete TMA response with improved renal function ^c (% patients)	65	76	25	55	64	56	56
Mean increase in estimated glomerular filtration rate (eGFR) from baseline, ml/min/1.73 m ² (95 % CI)	32 (14–49)	35 (17–53)	6 (3–9)	7 (0.8–14)	64 (50–79)	29 (SD24)	30 (SD27)
Patients on dialysis at data cut-off (%)		12		10	9	15	12
Death	0	0	0	1 ^d	0	0	0

Tratamento – SHUa

Nas crianças com SHUa deve ser iniciado ECULIZUMAB como primeira linha de tratamento.

O tratamento deverá ser iniciado nas primeiras 24-48h após a admissão hospitalar.

O atraso no início da terapêutica pode afetar a recuperação renal e aumentar o risco de evolução para DRCT.

Não é necessária a confirmação de uma mutação do complemento para iniciar tratamento:

- Resultado demora semanas ou mesmo meses.
- Poderá não ser encontrada mutação, o que não exclui o diagnóstico.

Tratamento – SHUa

Se o ECZ não estiver disponível (ou imediatamente disponível), deverá iniciar-se **plasmaferese** (ou infusão de plasma).

Nas crianças que iniciaram plasmaferese ou infusão de plasma, deve ser feita **transição para ECZ** assim que possível ou assim que o diagnóstico de SHU estiver estabelecido.

Exceção: Ac anti fator H

Eculizumab

DOSES

Bloqueio do C': 1h após a 1ª dose.

Peso corporal	Indução	Manutenção
5 – <10 kg	300 mg/semana x 1 dose	300 mg na semana 52; Depois 300 mg cada 2 semanas
10 – <20 kg	600 mg/semana x 1 dose	300 mg na semana 52; Depois 300 mg cada 2 semanas
20 – <30 kg	600 mg/semana x 2 doses	600 mg na semana 3; Depois 600 mg cada 2 semanas
30 – <40 kg	600 mg/semana x 2 doses	900 mg na semana 3; Depois 900 mg cada 2 semanas
≥ 40 kg	900 mg/semana x 4 semanas	1200 mg na semana 5; Depois 1200 mg cada 2 semanas

MONITORIZAÇÃO

- Crianças <5 kg: também pode ser administrado, mas infusão muito lenta.

- CH50 <10% (ou AP50 <10%) → 1ª avaliação em D7 após 1ª dose
- Níveis de ECZ >100 µg/mL (se disponível)

Eculizumab

RISCOS/PROFILAXIA

- Principal risco do bloqueio do complemento: **meningite meningocócica**.
(por qualquer dos serotipos)
2:100 doentes incluídos em estudos prospetivos. (*Kidney Int* 2016;89:701–11. *NEJM* 2013;368:2169–81. *Kidney Int* 2015;87:1061–73. *Am J Kidney Dis* 2016;68:84–93).
- **Vacinação:**
Todos os doentes pelo menos **2 semanas** antes do tratamento:
 - **Vacina anti meningocócica C** (de acordo com PNV);
 - **Vacina anti meningocócica B**;
 - **Vacina anti meningocócica tetravalente (A, C, W135, Y)**
 - **Outras vacinas recomendadas:** Pn13, Pn23, Hib, influenza
- Estado de portador do meningococo é mais elevado nos adolescentes e jovens adultos (até 30%, 16-24 anos) → vacinação de coabitantes (pais e irmãos).

Eculizumab

RISCOS/PROFILAXIA

■ Profilaxia antibiótica:

- Se ECZ iniciado <2 semanas após vacina e até 2 semanas após vacinação
- Enquanto estiver sob ECZ e até 60 dias após a sua suspensão.

Antibiótico	Idade	Dose
Amoxicilina	< 2 anos de idade	10 mg/kg/dia, 12/12h
	2 – 12 anos	250 mg, 12/12h
	> 12 anos	500 mg, 12/12h
Se alergia aos beta-lactâmicos: azitromicina		5 mg/kg/dia

Eculizumab

CARTÃO DE SEGURANÇA DO DOENTE

Cartão de segurança do doente

Informação de Segurança Importante para Doentes tratados com Soliris®



Soliris® pode diminuir a capacidade do seu sistema imunitário combater infeções, **especialmente infeções meningocócicas, que requerem atenção médica imediata**. Se tiver qualquer um dos seguintes sintomas, deverá contactar imediatamente o seu médico ou procurar cuidados médicos de urgência:

- Dores de cabeça com náuseas ou vómitos
- Dores de cabeça com rigidez no pescoço ou nas costas
- Febre
- Irritação cutânea
- Confusão
- Dores musculares fortes com sintomas do tipo gripal
- Sensibilidade dos olhos à luz

Procure imediatamente cuidados médicos de urgência se tiver qualquer um destes sinais ou sintomas e mostre este cartão.

Mesmo que pare de utilizar Soliris®, guarde este cartão consigo durante três meses após a sua última dose de Soliris®. O seu risco de infeção meningocócica pode continuar durante várias semanas após a sua última dose de Soliris®.

Cartão de segurança do doente

Informação para o Médico

Foi prescrito tratamento com Soliris® (eculizumab) a este doente, o que aumenta a suscetibilidade do doente a infeção meningocócica (*Neisseria meningitidis*) ou a outras infeções gerais.

- As infeções meningocócicas podem colocar a vida em risco ou tornarem-se rapidamente fatais se não forem reconhecidas e tratadas precocemente.
- Avalie de imediato se há suspeita de infeção e administre tratamento antibiótico apropriado, se necessário.
- Contacte o médico prescritor (abaixo), assim que possível.

Para mais informações sobre Soliris®, consulte o Resumo das Características do Medicamento.

Para mais informações sobre Soliris® contacte: medicalinformation.pt@alxn.com

Em caso de questões de segurança, contacte o seguinte ponto de contacto local:
Eurotrial Consultores Científicos SA.
Rua Tierno Galvan, Torre 3, Piso 16; 1070-274, Lisboa
Tel: +351 924154522

Os doentes em tratamento com Soliris® devem trazer este cartão sempre consigo. Mostre este cartão a qualquer médico envolvido nos seus cuidados de saúde.

Nome do doente _____

Hospital onde é tratado _____

Nome do médico _____

Contacto telefónico _____

Data de vacinação _____



Eculizumab

CONTRAINDICAÇÕES

- Hiperssensibilidade ao ECZ, a proteínas murina ou a qualquer um dos excipientes que constituem o fármaco.
- Infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida.
- Não estar vacinado contra *Neisseria meningitidis* ou não receber tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação.
- Se intercorrência febril, a administração deve ser adiada 1-3 dias.

Eculizumab

EFEITOS ADVERSOS

- **Muitos frequentes** ($\geq 1/10$):
 - Cefaleias
- **Frequentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$):
 - Sépsis meningocócica, infecção por *Aspergillus*, Nasofaringite, Herpes, ITU;
 - Trombocitopénia, leucopenia, hemólise;
 - Diminuição do apetite, disgeusia
 - Tonturas, hipotensão
 - Dispneia, tosse, congestão nasal, dor faringolaríngea, rinorreia
 - Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, obstipação, dispepsia
 - Erupção cutânea, alopecia, prurido
 - Artralgia, mialgia, espasmos musculares, dor óssea;
 - Edema, desconforto torácico, febre, arrepios, fadiga, astenia,
 - Teste de Coombs positivo

Eculizumab

REDUÇÃO/SUSPENSÃO



- ECZ deverá ser mantido durante um mínimo de 6 a 12 meses.
- O aumento do intervalo entre as doses (ou a redução da dose) deverá apenas ser considerada nos doentes que mantêm atividade CH50 <10%.
- Doentes com Ac anti fator H com títulos baixos de AC
- Mutação não identificada?/Variante rara de significado incerto?
- Variantes patogénicas de mais baixo risco (mutação MCP isolada; mutações DGKE; mutação do fator I isolada?)
- Exceto para a mutação MCP isolada, a decisão de retirar o ECZ na criança deve ser protelada até idade >3-5 anos (infecções virais menos frequentes).
- **Monitorização – Vigilância apertada!!**
 - Fita reativa na urina 2x/semana.
 - Passar a diária em caso de infeção.
 - Avaliação sérica semanal 1º mês → quinzenal 3 meses → mensal.

Eculizumab

TOXINA SHIGA



- 3 crianças com SHU O157: recuperação neurológica imediata (*NEJM* 2011;364:2561-63).
- Algumas pequenas séries reportaram recuperação rápida em doentes com manifestações neurológicas ou cardíacas graves.
- Outbreak alemão de 2011 (O140):
 - 2 séries demonstraram outcomes semelhantes em doentes tratados com e sem ECZ (*BMJ* 2012; 345: e4565. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3807–15).
 - Alguns doentes com complicações neurológicas graves que não responderam a plasmaferese e ECZ, responderam a imunoadsorção (*Lancet* 2012; 379: 517–18).
- Ensaio para clarificar papel do ECZ no STEC-SHU: **ECULISHU** e **ECUSTEC**.
- **Se complicações com risco de vida é lícito tentar terapêutica com ECZ e imunoadsorção.**

Tratamento – AutoAc anti Fator H

IMUNOSSUPRESSÃO

- **Início** precoce de: **plasmaferese + corticóides + imunossupressão**
ciclofosfamida ou rituximab
- **Manutenção** com **corticóides + MMF** ou azatioprina.
- **Monitorização**: títulos de anticorpos.
Níveis ≥ 1300 AU/mL aos 6 meses de tratamento são preditivos de recaídas.

ECULIZUMAB

- Eficácia descrita em relatos de casos.
- Não é expectável que o ECZ iniba a produção de Ac anti fator H.
- Considerar esta terapêutica nos doentes **com lesão grave de órgãos (cérebro e coração)**.

Tratamento – SHU secundário

- Tratamento/remoção da causa desencadeante, se possível.
- Terapêutica com plasma... Embora sem benefício estabelecido.
- ECZ – tratamento de 2ª linha se resistente a tratamento convencional.
- Investigar mutações do complemento?

GRAVIDEZ

- Vários tipos de MAT: SHU, HELLP, PTT → importante o diagnóstico diferencial.
- Terapêutica com **ECZ** no SHU: eficaz e segura.

PÓS-TRANSPLANTE

NEOPLASIAS

- Relatos de casos de eficácia do tratamento com **ECZ**.

Novos tratamentos

NOVOS FÁRMACOS ANTI-COMPLEMENTO EM ESTUDO

Fármacos em fase pré-clínica

Alvo	Nome	Tipo	Indicações
C5	Mubodina	Ac	SHU típico

Fármacos em ensaios clínicos

Alvo	Nome	Tipo	Fase	Ensaio clínico	Indicações
MASP2	OMS721	Ac	III	NCT03205995	SHUa
C5	Ravulizumab ou ALXN1210	Ac	III	NCT02949128	SHUa (naive)
C5	Cemdisiran	Oligonucleótido	II	NA	SHUa

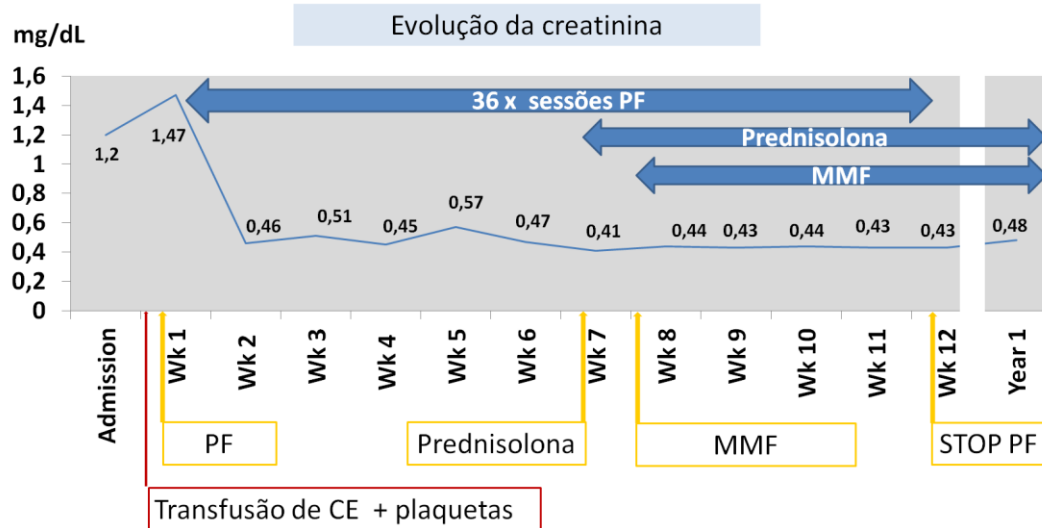
Caso clínico ①

Rapariga, 5 anos.
AP e AF irrelevantes

Dor abdominal, náuseas e febre intermitente durante 13 dias.
À admissão: oligoanúria, TA N.

	D1	Pré-PF	Após 5 x PF	Pré PDN+MMF	1 ano de PDN+MMF	VR
Hb	8.8	6.8	9.2	10.6	12.3	11.5-13.5 g/L
Plaq	103	54	142	428	377	150-450x10 ⁹ /L
Creat	1.20	1.47	0.52	0.45	0.48	0.2-0.43 mg/dL
TFGe	37	30	85	98	123	>90 ml/min/1.73m ²
LDH	1778	2196	660	296	254	192-321 U/L
Coombs	-	Neg	-	-	-	Neg

	Valor	VR
ADAMTS 13	113%	40-130%
Coproculto	Negativo	-
AH50	<31%	>70%
C3	0.47	0.9-1.8 g/L
C4	0.16	0.1-0.4 g/L
Fator B	29.30	17.04-51.06 mg/dL
Fator H	4.30	47.45-65.99 mg/dL
Fator I	4.93	5.39-7.24 mg/dL
Ac Anti-FH	Positivo	-



Estudo genético:

Deleção CFHR1 - Heterozigotia

Deleção CFHR3/CFHR1 - Heterozigotia

ACTUALMENTE

- 2 anos prednisolona → STOP
- 3 anos MMF
- Estabilidade clínica e laboratorial

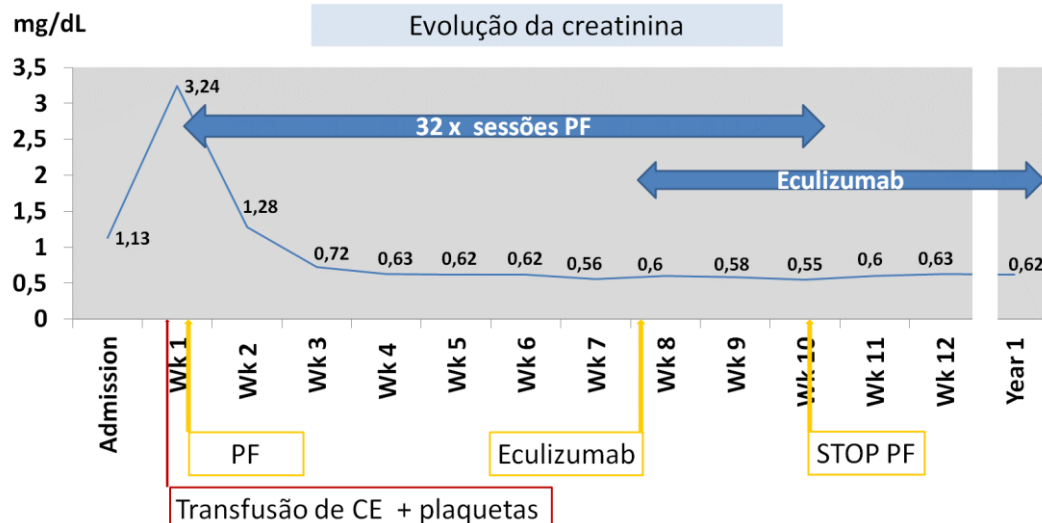
Caso clínico ②

Rapariga, 13 anos.
AP e AF irrelevantes

7 dias: vômitos, dor abdominal, diarreia intermitente, 1
dejeção com sangue. Oligúria, TA N.

	D1	Pré- PF	Após 5 x PF	Pré ECZ	1 ano de ECZ	VR
Hb	15.5	6.4	9.8	11	13.5	12-16 g/L
PlaQ	83	70	111	311	288	150-570x10 ⁹ /L
Creat	1.13	3.24	1.43	0.44	0,62	0.44-0.80 mg/dL
TFGe	58	20	46	150	106	>90 ml/min/1.73m ²
LDH	-	1803	403	245	198	157-272 U/L
Coombs	-	Neg	-	-	-	Neg

	Valor	VR
ADAMTS 13	105%	40-130%
Coprocult	Negativo	-
CH50	108	>67.36 Eq of U of CH50
C3	1.15	0.9-1.8 g/L
C4	0.25	0.1-0.4 g/L
Fator B	37.20	17.04 – 51.06 mg/dL
Fator H	59.70	47.45-65.99 mg/dL
Fator I	3.92	5.39-7.24 mg/dL
Ac Anti-FH	Negativo	-



Estudo genético:

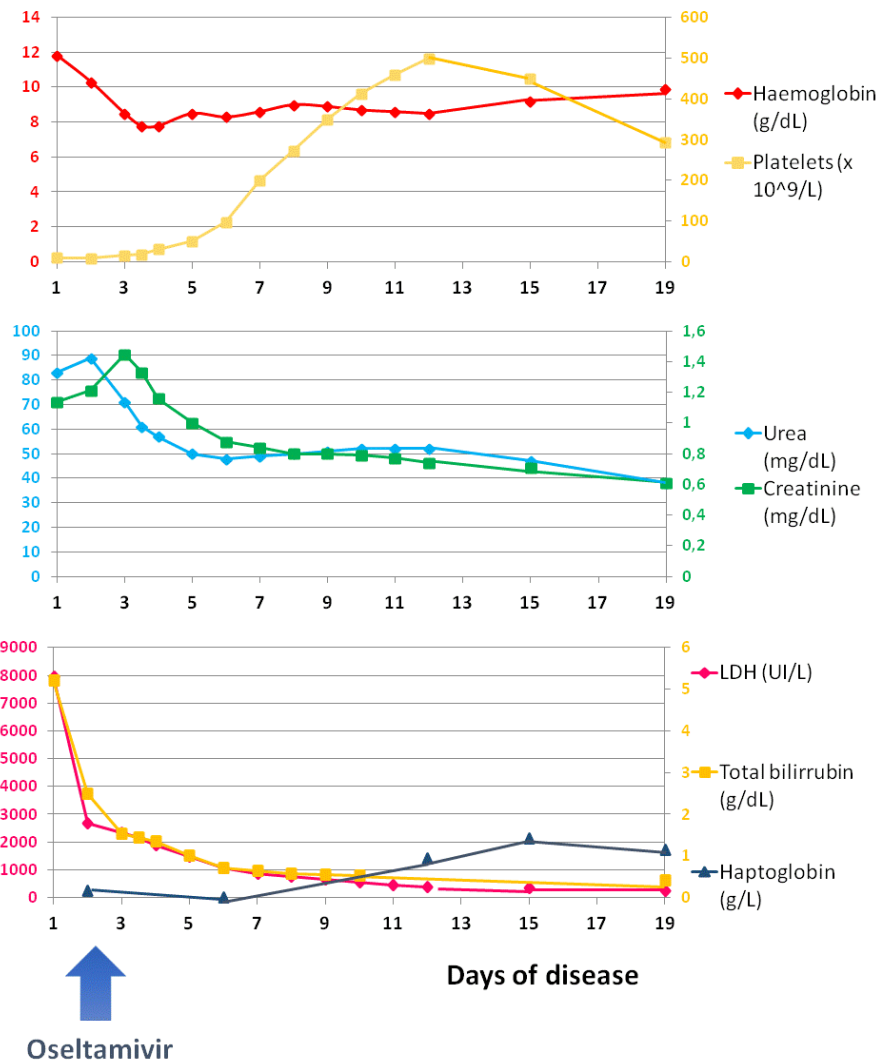
Ø mutações conhecidas

ACTUALMENTE

- 3 anos **ECZ**
- Mutação não identificada
→ Aumento do intervalo de administrações de ECZ

Caso clínico ③

Rapaz, 13 anos. AP e AF irrelevantes



T^a 38.8°C, tosse, mialgias, vômitos – 2 dias. Urina de cor escura + hematemese.

Hb 11,8 → 10,3 g/dL, raros esquizocitos.
 Leucócitos 6300. **Plaquetas 10.000.**
 Coag. normal. PCR 36 mg/L.
Ureia 83 mg/dL. Creat 1.21 mg/dL (TFG 49 ml/min/1,73 m²)
 Bilirrubina D 2,3 mg/dL. Bilirrubina T 5,2 mg/dL
LDH 7961 UI/L. Haptoglobina <0,08 g/L
Teste de Coombs directo: Negativo
 Ull: proteínas 3+, Hb 3+, cilindros granulares.
Radiografia de tórax: sem alterações.

Toxina shiga? – sem dejeções durante dias
 PCR **Influenza B: POSITIVA** (influenza A negativa)
 Ag *S. pneumoniae* negativo.
 Atividade **ADAMTS 13: 0,79** (VR >0,67)
C' 3 diminuído (0,81 g/L) **C' 4 normal** (0,27 g/L).
AH 50 e CH50 normais. Factor B, I e H normais.
Ac anti factor H: negativos

TRATAMENTO: suporte + oseltamivir. Ø ECZ

Mutação missense heterozigótica no gene **CD46**
(MCP) gene c.554A>G, p.Asp185Gly

CONSENSUS DOCUMENT

Port J Nephrol Hypert 2018; 32(3): 211-232 • Advance Access publication 2 October 2018

Portuguese consensus document statement in diagnostic and management of atypical hemolytic uremic syndrome

Ana Azevedo¹, Bernardo Faria², Catarina Teixeira³, Fernanda Carvalho⁴, Gisela Neto⁵, Josefina Santos^{6,7},
Maria do Céu Santos⁸, Nuno Oliveira^{9,10}, Teresa Fidalgo¹¹, Joaquim Calado^{12,13}

¹ Nephrology Consultant in Hospital Vila Franca de Xira

² Nephrology Department, Hospital de Braga

³ Nephrology Department, Hospital Beatriz Ângelo, Loures

⁴ Nephropathologist in Nefrolab-Clara Saúde, Paço de Arcos

⁵ Pediatric Nephrology Unit, Department of Women, Children and Adolescents – Hospital de Dona Estefânia – Centro Hospitalar de Lisboa Central

⁶ Nephrology Department, Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

⁷ Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto

⁸ Immunobiologist in Clinical Pathology Department; Hospital de São José – Centro Hospitalar de Lisboa Central

⁹ Nephrology Department, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

¹⁰ University Clinic of Nephrology, Faculty of Medicine – Universidade de Coimbra

¹¹ Molecular Haematology Laboratory, Department of Clinical Hematology, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

¹² Nephrology Department, Hospital Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central

¹³ Centre for Toxicogenomics and Human Health (ToxOmics), Genetics, Oncology and Human Toxicology, Nova Medical School – Universidade Nova de Lisboa

<https://www.ahus.org>



[WHAT IS AHUS?](#)

[OUR COMMUNITY](#)

[CONTACT US](#)

[DONATE](#)



WHAT IS AHUS?

THIS IS ALL NEW TO ME. NOW
WHAT?

[ABOUT THE DISEASE](#)

[DIAGNOSIS](#)

[TREATMENT](#)

[LIVING WITH AHUS](#)

Now what?

You have just been told that you or someone you love has Atypical HUS (aHUS). So “what does that mean” is naturally your next question. We’re here to help answer every aspect of that question and get you the knowledge you need.

Atypical HUS (Hemolytic Uremic Syndrome) is a genetic disease in origin and has historically fallen under the

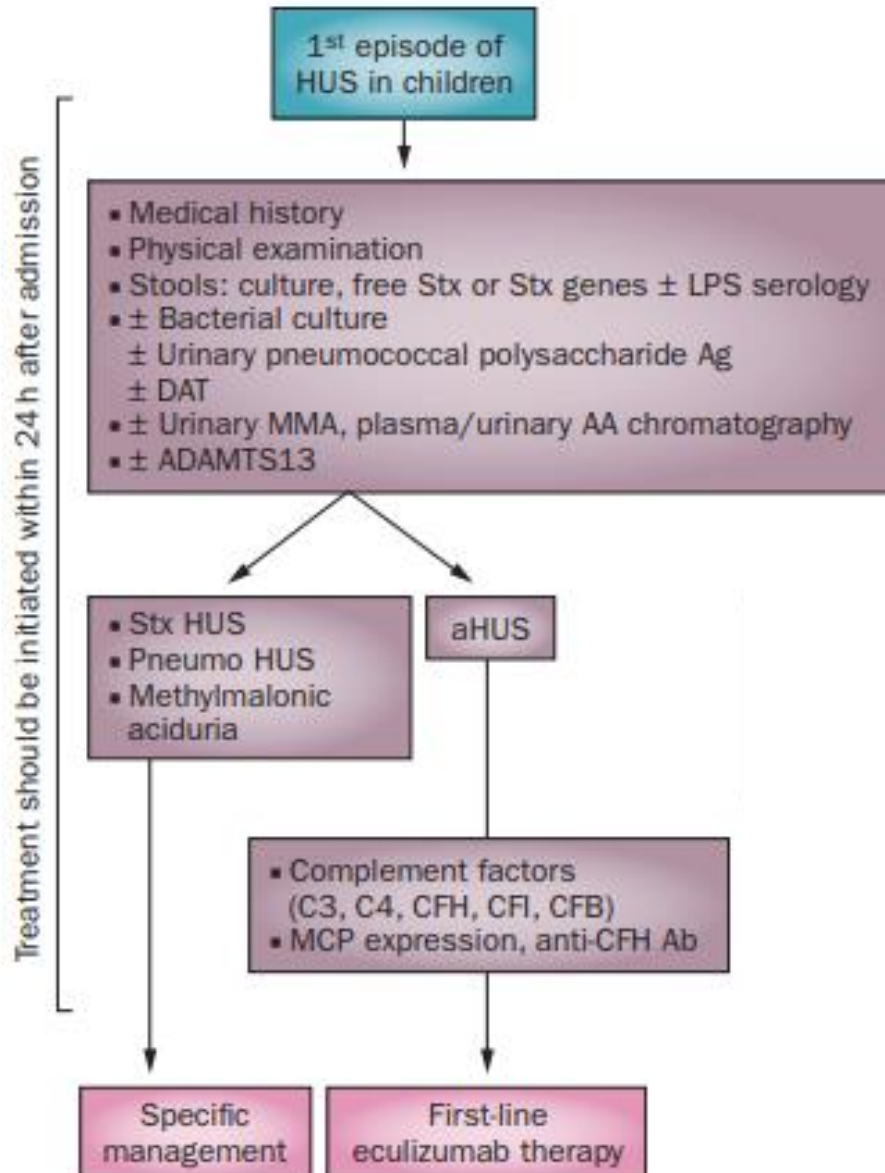


Pontos-chave

- O diagnóstico de **SHUa** pode ser estabelecido quando foram excluídas outras causas com um grau de probabilidade clínica razoável.
- Tratamento de suporte comum a todos (ou quase todas) as causas de SHU.
- Evitar transfusão de plaquetas e CE no SHU associado a *S. pneumoniae*.
- No **STEC-SHU**: antibióticos na fase de GEA sem SHU são deletérios; azitromicina na fase de SHU pode ser benéfica?
- **STEC-SHU**: em avaliação papel do ECZ. Lícito tentar nos casos mais graves.
- **Eculizumab** nas 1^{as} 24-48h após admissão hospitalar se **SHUa** parece plausível.
- Não é necessário nem desejável esperar pelos testes genéticos para iniciar terapêutica com ECZ: são demorados e a ausência de mutação não exclui SHUa.
- Se ECZ não disponível/imediatamente disponível, iniciar PF no **SHUa**.
- SHUa com **Ac anti fator H**: imunossupressão.



Pontos-chave



Bibliografia

- Azevedo A, Faria B, *et al.* **Portuguese consensus document statement in diagnostic and management of atypical hemolytic uremic syndrome.** *Port J Nephrol Hypert* 2018;32(3): 211-32.
- Brocklebank V *et al.* **Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland.** *Kidney Int* 2017;92(5):1261-71.
- Fakhouri F, *et al.* **Haemolytic uraemic syndrome.** *Lancet* 2017;390:681–96.
- Fakhouri F, Loirat C. **Anticomplement Treatment in Atypical and Typical Hemolytic Uremic Syndrome.** *Semin Hematol* 2018;55(3):150-8.
- Fakhouri F, *et al.* **Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy, and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients: 1-Year Update** [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:751A.
- Greenbaum LA, *et al.* **Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome patients** [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:821A–822A.
- Ito N *et al.* **Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan.** *Clin Exp Nephrol* 2016; 20(2):265-72.
- Ito S *et al.* **Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance.** *Clin Exp Nephrol*. 2018. doi: 10.1007/s10157-018-1610-2. [Epub ahead of print].
- Kampmeier S, *et al.* **The 2011 German Enterohemorrhagic Escherichia Coli O104:H4 Outbreak-The Danger Is Still Out There.** *Curr Top Microbiol Immunol* 2018. doi: 10.1007/82_2018_107. [Epub ahead of print].
- Legendre CM, *et al.* **Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome.** *N Engl J Med* 2013;368:2169–81.
- Licht C, *et al.* **Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: 2-year results from extensions of phase 2 studies.** *Kidney Int* 2015;87(5):1061-73.
- Loirat C *et al.* **An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children.** *Pediatr Nephrol* 2016;31:15–39.
- Loos S, Oh J, Kemper MJ. **Eculizumab in STEC-HUS: need for a proper randomized controlled trial.** *Pediatr Nephrol* 2018;33:1277–81.
- Nishimura J, *et al.* **Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab.** *N Engl J Med* 2015; 370:632–9.
- Percheron L *et al.* **Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study.** *Pediatr Nephrol* 2018;33:1385–94.
- Sánchez-Corral P, Pouw RB, López-Trascasa M, Józsi M. **Self-Damage Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: Relevance of the Factor H Protein Family.** *Front Immunol*. 2018 Jul 12;9:1607.
- Walsh PR. **Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome.** *Pediatr Nephrol* 2018. doi: 10.1007/s00467-018-4025-0.





Muito
obrigada!!!

A 3D speech bubble sign with a white border and a black textured interior. The sign is standing on a white surface. In the background, another similar sign is visible but out of focus.

ASKING QUESTIONS

SMALL
QUESTIONS



LEAD TO SMALL
DISCOVERIES.



BIGGER
QUESTIONS



LEAD TO BIGGER
DISCOVERIES.



SOME QUESTIONS



ONLY
REVEAL DEEPER
MYSTERIES.



EVEN IF YOU
KNOW WHAT
QUESTION TO ASK



THE ANSWER
MAY SURPRISE YOU.

