



Síndrome urémico hemolítico atípico asociado al embarazo. Revisión de la literatura

Pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome. Literature review

Síndrome hemolítico-urémica atípica associada à gravidez. Revisão da literatura

Yadira Mariaca-Ortiz,* Christopher Barrera-Hoffmann,† Enrique Monares-Zepeda§

RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) asociado al embarazo es una patología infrecuente. En la literatura se encuentran pocos reportes y se han identificado principalmente en el puerperio. Es una microangiopatía trombótica (MAT) caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y disfunción renal. Es una entidad de difícil diagnóstico durante el embarazo, ya que se tienen que descartar otras enfermedades con manifestaciones clínicas similares. Existen pocos reportes del SUHa asociado al embarazo, esto puede estar condicionado debido a que el acceso a las pruebas para realizar el diagnóstico y confirmarlo no son de fácil acceso.

Palabras clave: embarazo, microangiopatía trombótica, síndrome hemolítico urémico atípico.

ABSTRACT

Pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome (p-aHUS) is an infrequent disease. There are few reports in the literature and mainly described in the puerperium period. It's a thrombotic microangiopathy (TMA) characterized for microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA), thrombocytopenia and renal dysfunction. Its difficult diagnosis during pregnancy is due to ruling out other TMA with similar clinical features and the fact that access to diagnosis tests are not easily accessible.

Keywords: pregnancy, thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic uremic syndrome.

RESUMO

A síndrome hemolítico-urémica atípica (SHUa) associada à gravidez é uma patologia rara. Existem poucos relatos na literatura e foram identificados principalmente no puerpério. É uma microangiopatia trombótica (MAT) caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e disfunção renal. É uma entidade de difícil diagnóstico durante a gestação, pois devem ser descartadas outras doenças com manifestações clínicas semelhantes. Existem poucos relatos de SUHa associados à gravidez, o que pode dever-se ao facto de o acesso aos testes para fazer o diagnóstico e confirmá-lo não ser de fácil acesso.

Palavras-chave: gravidez, microangiopatia trombótica, síndrome hemolítico-urémica atípica.

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una microangiopatía trombótica caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y disfunción renal.¹⁻³ Se clasifica de acuerdo a su etiología y mecanismos involucrados como síndrome urémico hemolítico típico y atípico.⁴ El síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) es mediado por complemento, resultado de variantes

genéticas y alteraciones adquiridas.^{2,5} El embarazo es un desencadenante establecido de patologías como SUHa y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)⁶ que son complicaciones raras con una incidencia de uno por cada 25,000 embarazos.^{6,7}

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la tríada de: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y daño orgánico.^{1,2} Es un término histopatológico que describe una serie de enfermedades entre las que se encuentran el síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome de HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets).¹

MAT EN EL EMBARAZO

En el embarazo las MAT deben ser consideradas emergencias médicas ya que el retraso en el diagnóstico y tratamiento pone en riesgo la vida.² El diagnóstico de MAT en la etapa de gestación es complicado por una superposición de las características clínicas, lo que puede retrasar la toma de decisiones oportunas.⁶

Durante la preñez el diagnóstico diferencial de MAT incluye SUHa y PTT, así como el síndrome de HELLP que es parte del espectro de la preeclampsia.^{8,9}

El embarazo es un desencadenante establecido de patologías como SUHa y PTT,⁶ su diagnóstico puede ser difícil ya que ciertas características clínicas se sobreponen con la preeclampsia con datos de severidad o el síndrome del HELLP¹⁰ (Tabla 1), las cuales se encuentran dentro del espectro de complicaciones comunes durante esta etapa,^{3,11} mientras que el SUHa y la PTT son complicaciones raras, con una incidencia de 1 por cada 25,000 embarazos.^{6,7}

En la Figura 1 se propone un algoritmo diagnóstico de las microangiopatías trombóticas en el embarazo.

El síndrome urémico hemolítico es una MAT que se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y disfunción renal.^{1,12} Se clasifica de acuerdo con su etiología y mecanismos involucrados como SUH típico y atípico. El primero causado por la

* Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». Ciudad de México, México.

† Hospital General Zona No. 71 «Lic. Benito Coquet Lagunes», Veracruz, Ver, México.

§ Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Ciudad de México, México.

Recibido: 10/06/2024. Aceptado: 30/07/2024.

Citar como: Mariaca-Ortiz Y, Barrera-Hoffmann C, Monares-Zepeda E. Síndrome urémico hemolítico atípico asociado al embarazo. Revisión de la literatura. Med Crit. 2024;38(3):212-216. <https://dx.doi.org/10.35366/117786>

toxina *Shiga*, producida por patógenos como algunas cepas de *E. coli* enterohemorrágica⁴ y el síndrome urémico hemolítico atípico mediado por complemento, resultado de variantes genéticas en el sistema de complemento y alteraciones en sus reguladores.^{2,5} Las mutaciones en genes que regulan el sistema de complemento han sido reportados hasta en 60% de casos de SUHa; también han sido identificados anticuerpos inhibitorios contra los reguladores del complemento.^{2,13} El exceso de activación del complemento también puede ser desencadenado por condiciones subyacentes, incluyendo embarazo, trasplante hematopoyético u órgano sólido, lupus eritematoso sistémico, malignidad o infecciones.^{7,8}

El SUHa se presenta con lesión renal aguda y se reporta que 81% de adultos en su primer episodio de síndrome urémico hemolítico atípico requieren diálisis durante la etapa aguda, progresando a enfermedad renal terminal hasta 46%.² Debido a su naturaleza inflamatoria presenta signos y síntomas adicionales, neurológicos (cefalea, confusión, convulsiones) y gastrointestinales (dolor abdominal y diarrea).¹⁴

El diagnóstico de SUHa se considera según los siguientes criterios: plaquetas $< 150 \times 10^3$ cel/ μ L o descenso $> 25\%$ de basal, anemia hemolítica y creatinina sérica mayor al límite superior normal, junto con test de Coombs negativo, actividad de ADAMTS13 normal y toxina *Shiga* negativa.¹⁰

La PTT es una patología rara que de manera usual es causada por una inhibición adquirida por autoanticuerpos contra ADAMTS13, una enzima que escinde el factor Von Willebrand (FvW), esta lleva a una acumulación de multímeros de FvW, resultando en agregación plaquetaria y trombosis microvascular.¹⁵ La actividad reducida de ADAMTS13 $< 10\%$, en el contexto de anemia microangiopática y trombocitopenia, se considera diagnóstica para PTT.^{2,16} Sin embargo, en muchas ocasiones no se tiene fácil acceso a la medición de la actividad de ADAMTS13, es por ello que se puede hacer uso de puntuaciones como la Francesa o la PLASMIC que predicen la probabilidad de déficit grave ADAMTS13 ante una sospecha de PTT.¹⁷ La PTT se

presenta, por lo general, en el segundo o tercer trimestre del embarazo.⁸

La preeclampsia se caracteriza por hipertensión y proteinuria, siendo la forma más severa el síndrome de HELLP, que puede llevar a una endoteliosis glomerular, presentando una disfunción endotelial por elevación de niveles circulantes de factor de crecimiento endotelial (sFlt-1), factores antiangiogénicos derivados del sincitiotrofoblasto y endoglina soluble.¹¹ Entre 8-10% de pacientes con preeclampsia y HELLP pueden tener variaciones genéticas del complemento, sin embargo, la mayoría no son patogénicas.^{3,8,11} Los estudios diagnósticos deben incluir valoración de la presión arterial y proteinuria, enzimas hepáticas y realizar la relación de la forma soluble de la tirosina cinasa y factor de crecimiento placentario (sFlt-1/PlGF).^{2,11} El tratamiento definitivo de estos es el parto.⁸

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO ASOCIADO AL EMBARAZO

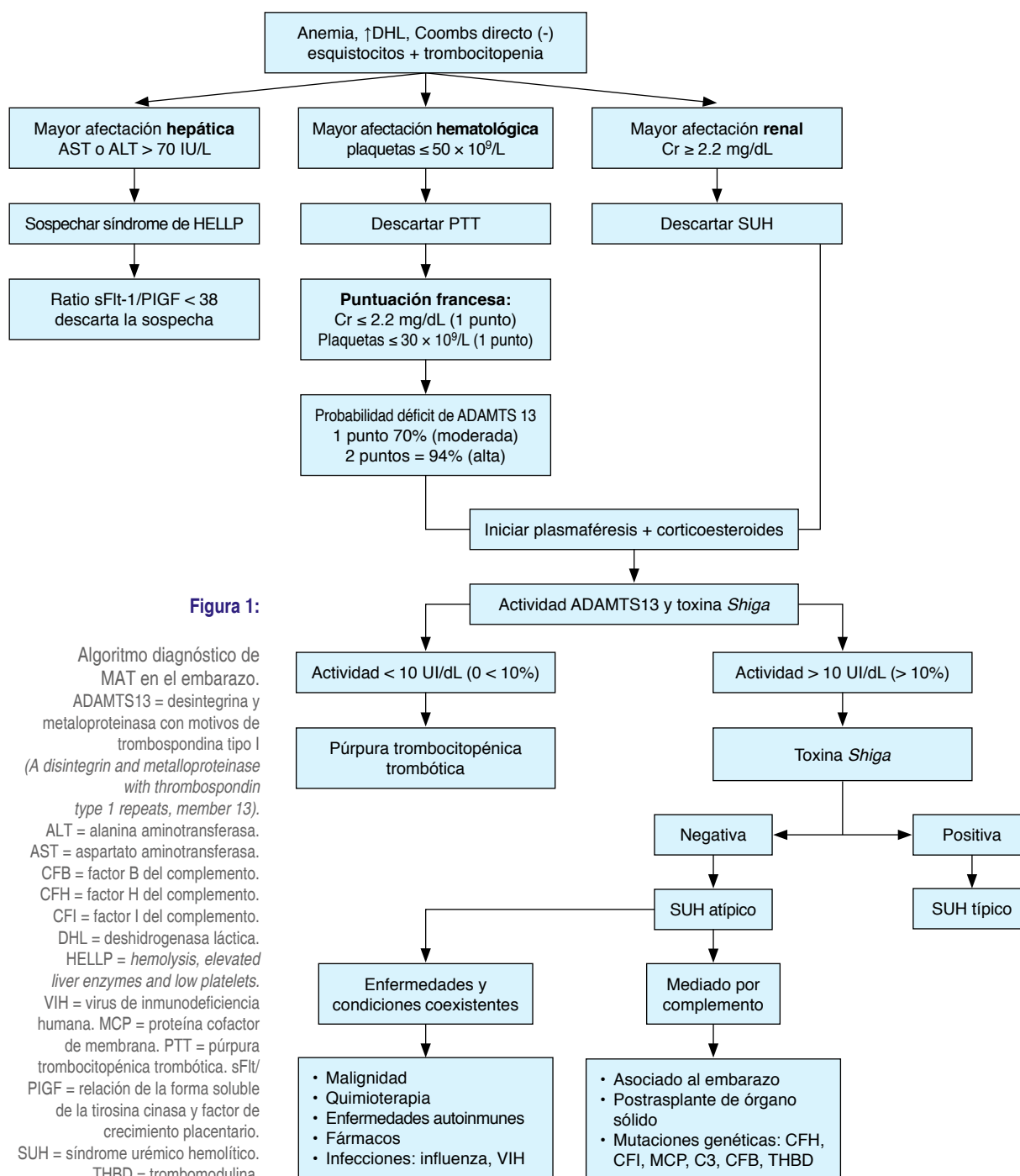
Cuando el SUHa ocurre en el embarazo o puerperio, se nombra como SUHa asociado a embarazo y usualmente surge en el contexto de complicaciones obstétricas como: preeclampsia, abrupto placentario, óbito fetal o hemorragia postparto.^{3,18} El inicio de la enfermedad, en alrededor de 20% de mujeres con SUHa, parece ser desencadenado por el embarazo.⁸

Las características clínicas y las cifras de mutaciones genéticas son similares a las del SUHa diagnosticado fuera del embarazo,^{3,6} teniendo variantes en genes del complemento hasta 50-59%,^{3,8,11,19} sin diferencia en la presentación y desenlaces entre las diferentes variantes de genes del complemento.³ Las mutaciones de genes de la cascada del complemento implicadas en SUHa incluyen factor B (CFB), factor H (CFH), factor I (CFI), componente 3 (C3), proteína cofactor de membrana (MCP), todas estas mutaciones resultan en una activación desregulada del complemento, la mayoría son transmitidas de manera autosómica dominante con una penetrancia reducida, sólo las mutaciones de CFH y MCP muestran alta penetrancia, sin embargo, cerca

Tabla 1: Diagnósticos diferenciales del síndrome urémico hemolítico atípico y otras microangiopatías.

	Síndrome de HELLP	PTT	SUHa
Hipertensión	Muy común	Raro/ausente	Común
Proteinuria	Constante	Raro/ausente	Constante
Ictericia	Raro/ausente	Raro/ausente	Raro/ausente
Síntomas neurológicos	Muy común	Común	Raro/ausente
Dolor abdominal	Muy común	Raro/ausente	Raro/ausente
Elevación de transaminasas	Constante	Raro/ausente	Raro/ausente
En el trimestre	Tercero	Segundo o tercero	Puerperio

HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. PTT = púrpura trombocitopénica trombótica. SUHa = síndrome urémico hemolítico atípico. Modificado de: Pérez Calatayud AA, et al.¹⁶



de la mitad de los pacientes con SUHa sin causa secundaria, no tienen una anomalía genética o autoinmune perceptible.^{12,20,21}

Presenta una morbilidad y mortalidad materna significativa, siendo 35% materna y 25% fetal.⁶ De acuerdo con un estudio de cohortes, en SUHa asociado al embarazo, 71% de los casos requirió diálisis, 53% desarrolló enfermedad renal terminal en el seguimiento a 7 años y con recaída hasta en 28%.³

El síndrome urémico hemolítico asociado a embarazo debe ser considerado en mujeres con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, con alguna de las siguientes características: < 20 semanas de gestación (SDG), > 48-72 horas postparto y/o historia personal o familiar de SUHa; en aquellas con > 20 SDG y < 48 horas postparto el diagnóstico puede ser más difícil.² Alrededor de un cuarto de pacientes con SUHa durante el embarazo, tienen historial de enfermedad renal cró-

nica (ERC) y/o de SUHa; la existencia de daño vascular renal previo a la gestación puede explicar la ocurrencia de SUHa temprano durante el embarazo y antes del parto.³ Hasta 70-80% se presenta en el periodo postparto,^{6,8,16,19} el resto a lo largo del embarazo (11). Apareciendo en la primera gestación desde 58 hasta 71%.^{3,22} Se reportaron complicaciones del embarazo en SUHa, entre ellas preeclampsia 54.9% y síndrome de HELLP 33.3%.²³

TRATAMIENTO

Es importante diferenciarlo de otras MAT, ya que la primera línea del tratamiento es el eculizumab,^{5,24} un anticuerpo monoclonal que bloquea el complemento si la presentación clínica y/o la historia personal o familiar es altamente sugestiva a SUHa.³ Debido al retardo en el diagnóstico, los esteroides y/o plasmaféresis son a menudo utilizados de manera inicial, incrementando el riesgo materno por retraso del manejo adecuado.²

Si no se cuenta con eculizumab, los recambios plasmáticos son usados como tratamiento de segunda línea para el SUHa.^{3,8} El equivalente a 1.5 volúmenes plasmáticos son 60 a 75 mL/kg por sesión, debe ser intercambiado por plasma fresco congelado y realizado diario por cinco días, después cinco veces por semana por dos semanas y de manera subsecuente tres veces por dos semanas.¹⁹ La terapia de mantenimiento a largo plazo puede realizarse de manera semanal o extenderse hasta cada 2 a 4 semanas.¹⁹ Los recambios plasmáticos, se deben mantener en una cuenta plaquetaria mayor de 150×10^3 cel/ μ L por lo menos tres días y con concentraciones de deshidrogenasa láctica (DHL) normales.¹⁶

La falta de respuesta al intercambio plasmático puede ser definido por la ausencia de normalización del conteo de plaquetas o de reducción $\geq 25\%$ del nivel de creatinina plasmática en pacientes sin daño crónico severo por biopsia o imagen después de cinco días consecutivos de intercambio plasmático.¹⁹

En el SUHa asociado a embarazo, los recambios plasmáticos no mejoran los resultados renales, el riesgo de enfermedad renal terminal en los pacientes que recibieron recambios plasmáticos y los que no, permaneció en 50%.³

La dosis recomendada de eculizumab, para pacientes mayores de 40 kg, fueron las siguientes: en el periodo de inducción 900 mg/semana de la semana 1-4, con dosis de mantenimiento de 1,200 mg/semana en la semana 5 y de manera posterior 1,200 mg cada dos semanas.¹⁹ Su uso durante el embarazo es seguro.^{3,5,8,22,25} Se reporta que se ha encontrado hasta en 1/3 de muestras sanguíneas de cordón umbilical,^{3,10} ya que atraviesa la placenta, sin embargo no se han reportado efectos adversos fetales durante el embarazo.²⁵

No se ha encontrado en leche materna.^{3,10} Se debe monitorizar el bloqueo del complemento, ya que durante el embarazo, pueden requerir aumento de la dosis o frecuencia de eculizumab.³

PRONÓSTICO

En un estudio de cohorte donde se incluyó un número significativo de pacientes con SUHa asociado a embarazo tratado con eculizumab, los 10 pacientes incluidos presentaron normalización de los parámetros hematológicos y preservación de la función renal, a pesar de que 3/10 requirieron diálisis en agudo previo al inicio de eculizumab, ninguno requirió continuar con diálisis o trasplante renal al final del seguimiento, fue descontinuado en 7/10 casos posterior a una media de 10 meses; de los pacientes con alteración genética, un caso presentó recurrencia posterior a siete meses de suspensión del tratamiento, sin recurrencia en los demás casos posterior a 481 días; de los pacientes sin defecto genético un caso presentó recurrencia a los cinco meses. Ambos casos fueron tratados de manera exitosa reiniciando el uso de eculizumab.¹⁰ Además, su empleo en receptores de trasplante renal con SUHa resultó en una disminución significativa de pérdida de injertos relacionadas con MAT.⁵

CONCLUSIÓN

Las microangiopatías trombóticas (MAT) representan un desafío diagnóstico y terapéutico, en especial durante el embarazo, donde pueden surgir complicaciones graves. En el SUHa asociado al embarazo el diagnóstico preciso es crucial dada la superposición de síntomas con otras complicaciones gestacionales comunes y su identificación precoz es esencial para evitar consecuencias adversas, tanto para la madre como para el feto, requiriendo intervenciones terapéuticas específicas como el uso de eculizumab, lo cual logra mejorar los resultados clínicos y reduciendo la morbilidad y mortalidad materna y fetal, como el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal de la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos del Hospital General de México.

REFERENCIAS

1. Manrique Caballero CL, Peerapornratana S, Formeck C. Typical and atypical hemolytic uremic syndrome in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2019;36(2):333-356.
2. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens J*. 2023;12:29-34.

3. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237-1247.
4. Joseph A, Kurkdjian PM, Rafat C, Hertig A. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: a narrative review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(67):1-46.
5. Leon J, Lestang M, Sberro-soussan R, Anglicheau D, Frémeaux-bacchi V, Servais A, et al. Complement-driven hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol*. 2023;98(Suppl 4):44-56.
6. Neave L, Scully M. Microangiopathic hemolytic anemia in pregnancy. *Transfus Med Rev*. 2023;32(4):230-236.
7. 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.
8. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300-317.
9. Burwick RM, Moyle K, Java A, Gupta M. Differentiating hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome and atypical hemolytic uremic syndrome in the postpartum period. *Hypertension*. 2021;78(3):760-768.
10. Huerta A, Arjona E, Portoles J, Lopez-sanchez P, Rabasco C, Espinosa M, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2018;93(2):450-459.
11. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(Suppl. 1):101-113.
12. Bowen EE, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of hemolytic uremic syndromes. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2018;314(3):454-461.
13. Tsai HM. Atypical hemolytic uremic syndrome: beyond hemolysis and uremia. *Am J Med*. 2019;132(2):161-167.
14. Berger BE. Atypical hemolytic uremic syndrome?: a syndrome in need of clarity. *Clin Kidney Journal*. 2019;12(3):338-347.
15. Kappler S, Ronan-bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin NA*. 2014;32(3):649-671.
16. Pérez Calatayud AA, Briones Garduño JC, Álvarez Goris MP, Sánchez Zamora R, Torres Aguilar AA, Mendoza Morales RE. Síndrome urémico hemolítico atípico en el embarazo. *Cirugía y Cir*. 2016;84(4):344-349.
17. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. Guía de la ISTH para el diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2486-2495.
18. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):46-58.
19. Lee H, Kang E, Kang HG, Kim YH, Kim JS, Kim H, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med*. 2020;35(1):25-40.
20. Lemaire M, Frémeaux-bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Quintrec M Le, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(5):531-536.
21. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(2):99-110.
22. Gagli M, Aigner C, Csuka D, Szilágyi Á, Prohászka Z, Kain R, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancies in women with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(3):1020-1029.
23. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, Al I, Benjamin D, Eric M. Pregnancy? triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS registry analysis. *J Nephrol*. 2021;34(5):1581-1590.
24. Zhang K, Lu Y, Harley KT, Tran M. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematol Rep*. 2017;9(7053):35-38.
25. Servais A, Devillard N, Frémeaux-Bacchi V, Hummel A, Salomon L. Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. *Nephrol Dial Transpl*. 2016;31(12):2122-2130.

Financiamiento: esta revisión no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiación del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses: los autores reportan no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

Enrique Monares-Zepeda

E-mail: enrique_monares@hotmail.com