

NOTAS CLÍNICAS

Síndrome urémico hemolítico atípico secundario a la infección por SARS-CoV-2. A propósito de un caso

[Atypical hemolytic uremic syndrome secondary to SARS-CoV-2 infection. A case report]

DAVID ROA-ALONSO,* ALBERTO MOHEDANO-GÓMEZ, FRANCISCO MUÑOYERRO-GONZÁLEZ, ALBERTO OREJAS-GALLEGO
Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario "Severo Ochoa", Leganés, Madrid, España

* Correspondencia: roadavid_88@hotmail.com

Recibido: 20 diciembre 2021. Revisión: 30 enero 2022. Aceptado: 4 abril 2022.

Resumen

El síndrome urémico hemolítico atípico es un trastorno perteneciente al espectro de las microangiopatías trombóticas desencadenado por una alteración en la regulación de la vía alternativa del complemento. Presentamos a un hombre de 72 años, con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico atípico secundario a la infección por SARS-CoV-2. Durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, tuvo anemia hemolítica no autoinmune, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda anúrica que requirió terapia de reemplazo renal y actividad de ADAMTS 13 dentro de los parámetros normales. No se pudo iniciar el tratamiento con eculizumab debido a la evolución rápidamente catastrófica del paciente, cuya situación clínica progresó hacia la disfunción multiorgánica y el óbito. **Conclusión:** El síndrome urémico hemolítico atípico es un cuadro extremadamente raro que requiere un alto nivel de sospecha. No obstante, se dispone de un tratamiento específico que puede mejorar el pronóstico y disminuir la mortalidad de los pacientes.

Palabras clave: Síndrome urémico hemolítico atípico; COVID-19; anemia microangiopática; anemia hemolítica; síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Abstract

Atypical hemolytic uremic syndrome is an entity that belongs to the thrombotic microangiopathy disorders, triggered by an alteration in the alternative complement pathway. We present the case of a 72-year-old male patient with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome secondary to SARS-CoV-2 infection. In the Intensive Care Unit, he had autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute anuric renal failure requiring replacement therapy and ADAMTS 13 activity within normal values. Eculizumab could not be administered due to the sudden evolution towards multiple organ failure syndrome and death. **Conclusion:** Atypical hemolytic uremic syndrome is an extremely rare disorder which requires a high level of suspicion. However, it can be effectively treated improving the prognosis and reducing mortality of the patients.

Key words: Atypical hemolytic uremic syndrome; COVID-19; microangiopathic anemia; hemolytic anemia; acute respiratory distress syndrome.

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 afecta, de manera predominante, al sistema respiratorio y puede causar síndrome de dificultad respiratoria aguda, aunque, en ocasiones, también puede afectar a otros órganos y sistemas, como el cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, nervioso y renal. El evento fisiopatológico que desencadena estos procesos tiene sus raíces en la hiperactivación del sistema inmunitario con tormenta de citocinas y la activación excesiva de la vía alternativa del complemento, en la forma atípica,¹ que conduce a la disfunción endotelial y a la subsiguiente microangiopatía trombótica, sustrato fundamental del síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), con compromiso de distintos órganos en intensidad variable.² Esta cascada de procesos puede progresar hacia el síndrome de disfunción multiorgánica y, finalmente, al óbito.³

Presentación del caso

Hombre de 72 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales y obesidad (índice de masa corporal 35) que acudió al Servicio de Urgencias por fiebre persistente de dos semanas de evolución y disnea progresiva. En la radiografía de tórax, se observó el compromiso de ambos pulmones con un patrón de aumento de la densidad alveolo-intersticial difuso.

Los resultados de los análisis bioquímicos iniciales fueron: creatinina 3,11 mg/dl, urea 122 mg/dl, lactato deshidrogenasa 511 U/l, hemoglobina 9,6 g/dl, plaquetas 231.000/ μ l y bilirrubina total 0,8 mg/dl. La reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2 en el aspirado nasofaríngeo resultó positiva y los antígenos en orina para *Legionella* y neumococo fueron negativos. Con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad secundaria a la infección por SARS-CoV-2, ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos para soporte respiratorio.

Durante los primeros días, la tolerancia a las medidas no invasivas con cánulas nasales de alto flujo fue excelente. No obstante, a partir del cuarto día, se produjo un deterioro general y el paciente requirió intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva, tenía anemia progresiva (Figura 1), disminución de la cantidad de plaquetas (Figura 2), empeoramiento de la función renal con aumento de creatinina (Figura 3) y urea, y tendencia a la oliguria que requirió terapia continua de reemplazo renal. Además, llamaba la atención la progresiva elevación de las cifras de lactato deshidrogenasa, mayor que lo esperable tratándose de un paciente con COVID-19.

Se realizó una angiotomografía toracoabdominal que descartó focos de sangrado activo o hematomas internos.

De esta forma, el contexto previamente expuesto de anemia y trombopenia progresivas con empeoramiento del daño renal y lactato deshidrogenasa ex-

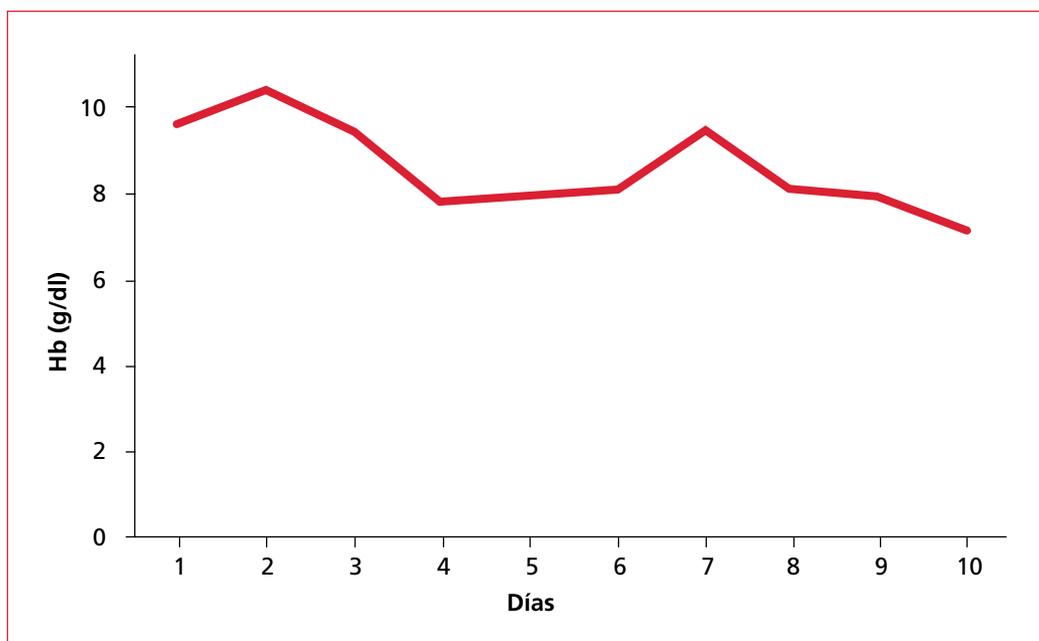


Figura 1. Evolución de las cifras de hemoglobina (Hb) durante la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos.

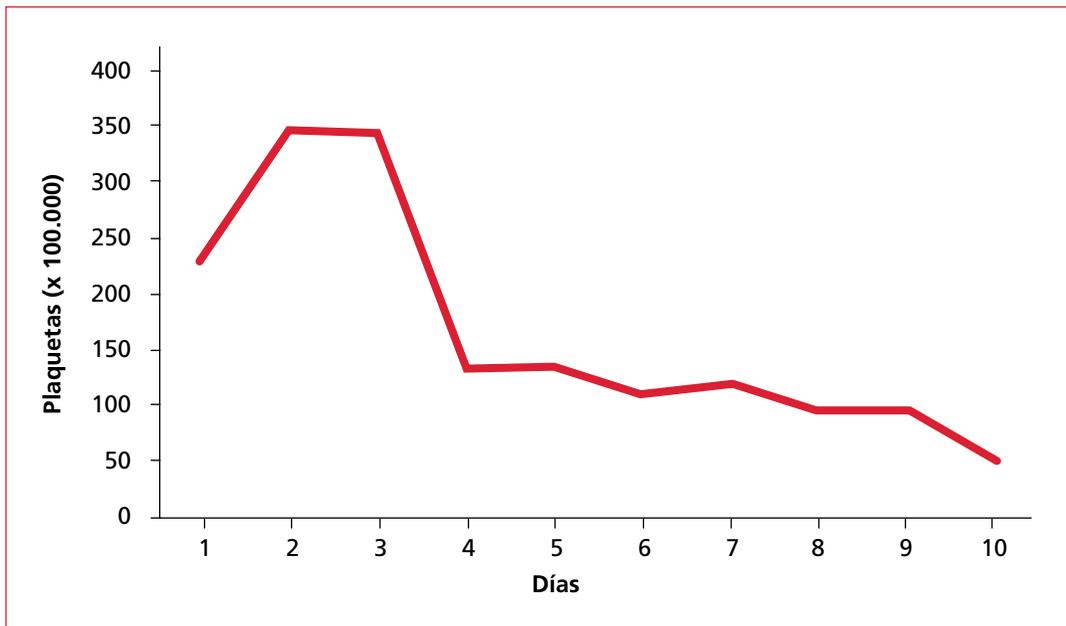


Figura 2. Evolución de la cifra de plaquetas durante la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos.

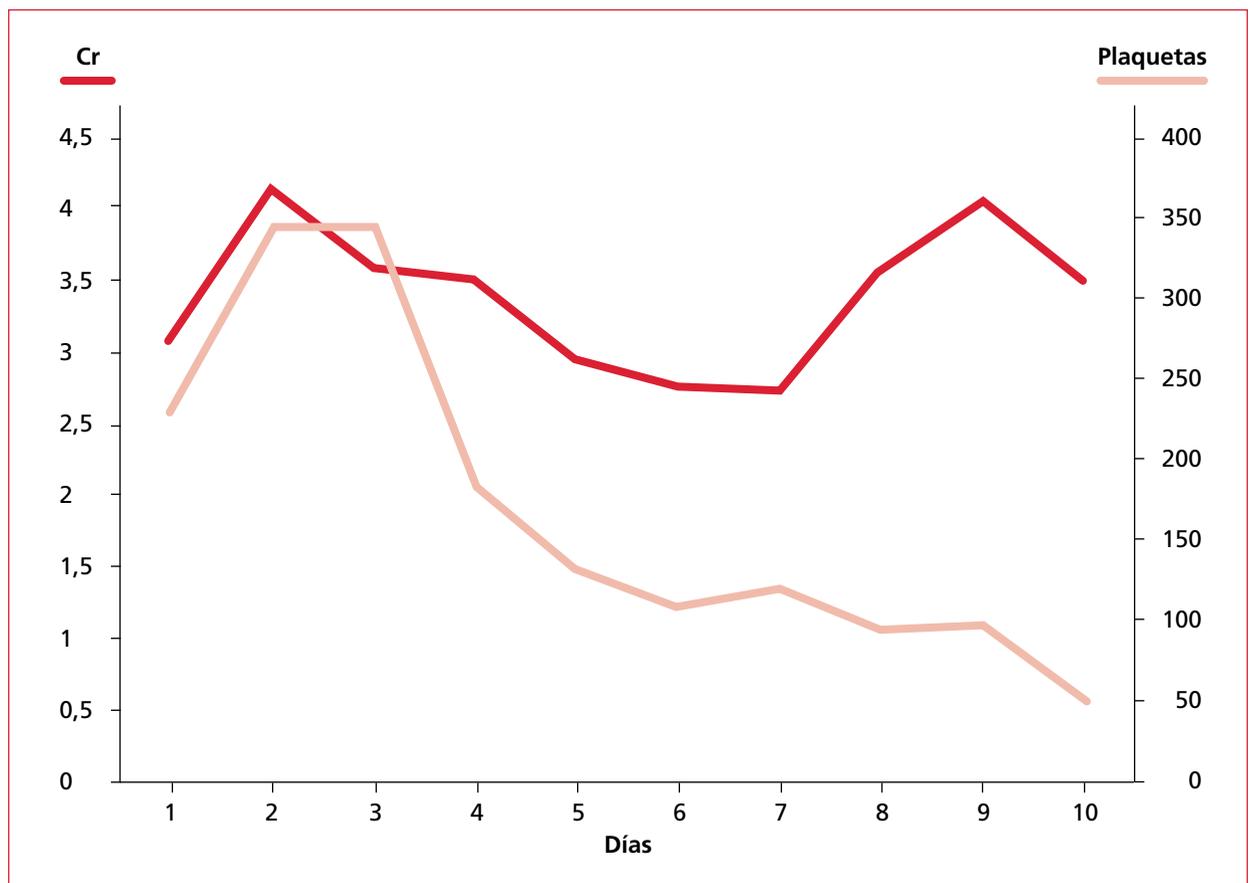


Figura 3. Evolución de las cifras de creatinina (Cr) y plaquetas del paciente durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

cesivamente elevada, sugería la posibilidad de un proceso microangiopático.

El frotis mostró esquistocitos en sangre periférica en cantidad significativa (5/campo) sin agregados plaquetarios, la haptoglobina estaba baja, 20 mg/dl (normal 30-200 mg/dl) y el test de Coombs fue negativo, por lo que se descartó la autoinmunidad como causa de la hemólisis. Las pruebas de coagulación eran normales. Respecto a la trombocitopenia, los anticuerpos antiheparina fueron negativos y, para descartar púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), se solicitó una prueba de ADAMTS13 que resultó del 43% (normal). El estudio del complemento reveló C3 ligeramente disminuido de 75,9 mg/dl (84-164 mg/dl) y C4 de 12,8 mg/dl (10-40 mg/dl). El estudio de crioglobulinas fue negativo (Tabla).

Tras descartar otros procesos, como PTT (la actividad de ADAMTS 13 era normal), púrpura trombocitopénica idiopática (había anemia y esquistocitos), trombocitopenia inducida por heparina (no había anticuerpos antiheparina) y coagulación intravascular diseminada (los tiempos de coagulación eran normales), se consideró el diagnóstico de SUHa en relación con la infección por SARS-CoV-2. Se prescribió ecuzumab y se lo solicitó al Servicio de Farmacia, pero no fue posible administrarlo debido a la catastrófica

evolución del paciente hacia la disfunción multiorgánica y el óbito antes de disponer del medicamento.

Discusión

Estamos conscientes de la limitación inherente a la presentación de un único caso, pero creemos que este sirve como ilustración y llamada de atención sobre la posibilidad de este proceso en coincidencia con el del SARS-CoV-2, por su potencial letalidad y la disponibilidad de un tratamiento exitoso.

La incidencia de lesión renal aguda en los pacientes con COVID-19 varía en función de las series. Tomando como referencia la de Cheng et al,⁴ el 7% de los pacientes hospitalizados desarrolló daño renal agudo que se asoció con una tasa de mortalidad del 45% respecto de la de aquellos que no lo tuvieron (7%).⁵

Al igual que el daño alveolar producido en el pulmón por acción del SARS-CoV-2, el riñón también sufre las consecuencias del ataque viral, que se manifiesta con daño tubular y lesión glomerular, inclusive un daño viral directo por invasión de las células tubulares.⁶ Asimismo, se han observado lesiones de microangiopatía trombótica de tipo SUHa secundarias a una infección por SARS-CoV-2,⁵ proceso que nos ocupa en este artículo.

TABLA
 Evolución de los parámetros durante la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Urea (mg/dl)	122	180	256	324	333	346	315	349	371	271
Creatinina (mg/dl)	3,11	4,18	3,60	3,53	2,97	2,77	2,76	3,60	4,08	3,51
Hemoglobina (g/dl)	9,6	10,4	9,40	7,80	8,0	8,10	9,50	8,10	7,90	7,10
Bilirrubina (mg/dl)	0,8				0,7		0,40	0,8		1,3
Plaquetas (x 100.000)	231	346	345	185	133	110	121	97	99	51
Lactato deshidrogenasa mg/dl	511	441		757	615	621	548		1211	1111
ADAMTS13 (%)				43						
Haptoglobina (mg/dl)						20				
Anticuerpos antiheparina						Negativo				
Complemento (mg/dl)				C3 75,9 C4 12,8						
Crioglobulinas							Negativo			

La microangiopatía trombótica es un síndrome poco frecuente que abarca el espectro de dos entidades bien diferenciadas: el SUH típico y SUHa, y la PTT.⁷

La lesión renal en el SUH es secundaria al daño de la célula endotelial por la toxina Shiga en el caso del SUH típico, o por otras causas, como tumores, fármacos, embarazo o infecciones virales en el caso del SUHa. Independientemente del evento precipitante, tanto en el SUH típico como en el SUHa, la lesión del endotelio provoca engrosamiento e inflamación vascular, depósito de proteínas en arteriolas y capilares, y trombos plaquetarios.⁸ De esta forma, se produce la rotura mecánica de los eritrocitos cuando pasan a través de los capilares tortuosos y, en los análisis de laboratorio, se manifiesta con esquistocitos en el frotis de sangre periférica, con un test de Coombs negativo (hemólisis no autoinmune), haptoglobina disminuida y lactato deshidrogenasa elevada.

Respecto al componente genético que predispone al SUHa, la pérdida de la regulación de la actividad del complemento sobre las superficies celulares debido a mutaciones en los genes que codifican el factor H, una proteína del plasma que actúa controlando la homeostasis del sistema del complemento, provoca daño endotelial, inflamación y la trombosis secundaria.⁹ Estas mutaciones se han observado en el 40-60% de los pacientes con SUHa.¹⁰

La PTT es consecuencia de la deficiencia grave de la actividad metaloproteasa ADAMTS13, enzima encargada de fragmentar los multímeros ultralargos del factor de von Willebrand.¹¹

Después de esta perspectiva global y breve sobre la microangiopatía trombótica y su espectro, volvamos al tema que nos ocupa, el SUHa por SARS-CoV-2. Se ha propuesto que el evento fisiopatológico fundamental en el SUHa (tanto en las formas primarias como en las secundarias) es la hiperactivación del complemento, como queda expuesto en el reporte de un paciente infectado por SARS-CoV-2 que sufrió insuficiencia respiratoria y erupción purpúrica, y tenía depósitos de proteína de la cascada del complemento dentro de la microvasculatura, como hallazgos tisulares de piel y pulmones, lo que sugiere la activación sistémica de la vía del complemento por la COVID-19.¹² Así mismo, aunque no es del todo conocido, se han propuesto otros mecanismos por los que el SARS-CoV-2 puede precipitar el SUHa, como la activación directa de la vía alternativa del complemento por la proteína de la espícula¹³ y el daño endotelial directo causado por el virus¹⁴. De esta forma, la agresión sobre el endotelio tisular mediada por cualquiera de estos mecanismos dispara la cascada de eventos propias del SUHa.

El SUHa se trata con eculizumab, un anticuerpo monoclonal IgG humanizado recombinante que inhibe la activación del complemento, mejorando el pronóstico y disminuyendo la morbimortalidad de los pacientes.¹⁵

Conclusiones

El caso presentado pone de manifiesto una entidad muy poco frecuente en la Unidad de Cuidados Intensivos y, por ello, difícil de diagnosticar. No obstante, la tríada característica de anemia hemolítica no inmune, trombopenia e insuficiencia renal aguda, en el contexto clínico adecuado, nos debe poner en alerta sobre la posibilidad de este cuadro, el SUHa, ya que se dispone de un tratamiento específico que, aplicado a tiempo, disminuye de forma importante la morbimortalidad asociada a este síndrome.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Gill J, Hebert CA, Colbert GB. COVID-19-associated atypical hemolytic uremic syndrome and use of eculizumab therapy. *J Nephrol* 2022; 35(1): 317-321. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01125-8>
2. Kurian CJ, French Z, Kukulich P, et al. Case series: coronavirus disease 2019 infection as a precipitant of atypical hemolytic uremic syndrome: two case reports. *J Med Case Rep* 2021; 15(1): 587. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03144-2>
3. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol* 2020; 51(6): 613-628. <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09915-3>
4. Cheng Y, Luo R, Wang X, et al. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(10): 1394-1402. <https://doi.org/10.2215/CJN.04650420>
5. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020; 32(1): 151-160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615>
6. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8(7): 738-742. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
7. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371(7): 654-666. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312353>
8. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902814>
9. de Córdoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008; 151(1): 1-13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03552.x>
10. Sellier-Leclerc AL, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. French Society of Pediatric Nephrology. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(8): 2392-2400. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080811>
11. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in the children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(1): 15-39. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>

12. Tulli G. Diagnosis and management of sepsis and septic shock: an evidence-based review. En: Chiumello D (ed). Practical trends in anesthesia and intensive care 2018. Springer, Cham; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94189-9_9
13. Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood* 2020; 136(18): 2080-2089. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008248>
14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(2): 120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
15. Ficha técnica del Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS.-CIMA. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Cómo citar este artículo: Roa-Alonso D, Mohedano-Gómez A, Muñozerro-González F, et al. **Síndrome urémico hemolítico atípico secundario a la infección por SARS-CoV-2. A propósito de un caso.** RATI. 2022;39:e814.04042022.

