

Síndrome hemolítico urémico incompleto asociado a déficit parcial de factor H

I. Olaciregui Echenique^a, R. Areses Trapote^b, M. Ubetagoyena Arrieta^b,
I. Sota Busselo^a, C. García Pardos^a y P. Echaniz Aizpuru^c

Unidades de ^aLactantes y ^bNefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría.

^cServicio de Inmunología. Hospital Donostia. San Sebastián. España.

El síndrome hemolítico urémico (SHU) asocia anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal. La mayoría de los casos están relacionados con las toxinas (verotoxinas) producidas por *Escherichia coli* 0157:H7 y generalmente tienen un buen pronóstico renal. Existen formas atípicas, con peor pronóstico, que pueden ser secundarias, entre otras causas, a mutaciones en el gen codificador del factor H, proteína que regula la activación de la vía alternativa del complemento. Su déficit, produce una activación continua del complemento, dañando las células endoteliales de los capilares.

Presentamos un caso clínico de SHU incompleto (ausencia de plaquetopenia y uremia) y atípico en el que se detectó una hipocomplementemia secundaria a un déficit parcial de factor H, cuya evolución fue favorable. Previo al inicio de los síntomas, el paciente presentó una infección por *Campylobacter* que actuó como agente precipitante del cuadro. El análisis genético demostró una mutación en heterocigosis (C846T) localizada en el dominio SCR4 que genera un cambio de aminoácido en la molécula del factor H (Pro240Leu). Es posible que dicha mutación haya sido la causante del déficit parcial del factor H y del cuadro que presentó al ingreso.

Palabras clave:

Síndrome hemolítico urémico. Síndrome hemolítico urémico incompleto. Síndrome hemolítico urémico atípico. Factor H. Campylobacter jejuni.

INCOMPLETE HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH PARTIAL FACTOR H DEFICIENCY

Hemolytic uremic syndrome (HUS) consists of the association of hemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure. Most cases are related to toxins (verotoxins) produced by *Escherichia coli* 0157:H7 and generally have good renal prognosis. Atypical forms can occur, with a less favorable prognosis, and can be due to mutations in

the gene codifying factor H, a protein that regulates activation of the alternative complement pathway, among other causes. Factor H deficiency produces continuous complement activation, causing injury to capillary endothelial cells.

We report a case of incomplete (absence of thrombocytopenia and uremia), atypical HUS in which hypocomplementemia secondary to partial factor H deficiency was detected, with favorable outcome. Prior to symptom onset, the patient had a *Campylobacter* infection, precipitating the symptoms. Genetic analysis showed a heterozygous mutation (C846T) located in the SCR4 domain, generating an amino acid change in the factor H molecule (Pro240Leu). This mutation may have been the cause of the partial factor H deficiency and the patient's symptoms on admission.

Key words:

Hemolytic uremic syndrome. Incomplete hemolytic uremic syndrome. Atypical hemolytic uremic syndrome. Factor H. Campylobacter jejuni.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una microangiopatía trombótica producida como consecuencia de una lesión en el endotelio capilar. Su sintomatología viene definida por la tríada: anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.

La mayor parte de los casos de SHU están precedidos por una diarrea hemorrágica (SHU-D+) causados por bacterias productoras de verotoxinas (p. ej., *Escherichia coli* 0157:H7 y *Shigella dysenteriae*). Dichas toxinas son las que producen a través de un mecanismo complejo, la lesión endotelial que lleva a la hemólisis y al resto de la sintomatología^{1,2}. Aunque con menor frecuencia, se han visto implicados otros microorganismos enteropatógenos en la etiopatogenia del síndrome como por ejemplo

Correspondencia: Dr. I. Olaciregui Echenique.
Pº Dr. Beguiristain, s/n. 20014. San Sebastián. España.
Correo electrónico: iolaciregui@chdo.osakidetza.net

Recibido en marzo de 2006.
Aceptado para su publicación en julio de 2006.

Campylobacter jejuni, *Yersinia enterocolitica*, etc.³. El SHU-D+ se caracteriza por presentar un buen pronóstico renal y una baja mortalidad (3-5%). Se han descrito formas incompletas de este tipo de SHU en donde la uremia y/o trombocitopenia pueden estar ausentes^{1,2}.

El 5-10% de los SHU son atípicos y generalmente no van precedidos de diarrea. Pueden ser tanto esporádicos como familiares y el 10-20% de estos últimos son causados por mutaciones en el gen codificador del factor H, proteína que tiene un papel importante en la regulación del sistema del complemento. El pronóstico renal en estos casos generalmente es pobre y presentan frecuentes recurrencias^{4,5}.

CASO CLÍNICO

Varón de 14 meses ingresado por cuadro de decaimiento de 3 días de evolución. Una semana antes había presentado un episodio diarreico con sangre. No existían antecedentes patológicos o familiares de interés ni consanguinidad entre los progenitores. Al ingreso, la temperatura, pulso y presión arterial eran normales. Presentaba una palidez intensa sin otros hallazgos patológicos a la exploración física. La tira de orina detectó una proteinuria de 4+ y una hematuria de 4+ con 100-150 hematíes/campo en el sedimento, de aspecto dismórfico. El hematocrito era de 22% y la hemoglobina de 7 g/dl. El recuento plaquetario era de 193.000/ μ l. La morfología de la serie roja en sangre periférica mostró abundantes esquistocitos y reticulocitos (12,7%). La bilirrubina total era de 0,3 mg/dl y la haptoglobina menor de 24 mg/dl (40-200). El test de Coombs directo e indirecto eran negativos. La LDH era de 1.472 U/l. El coprocultivo fue positivo a *C. jejuni* sin detectarse otros agentes enteropatógenos. En el estudio de función renal destacaba el GFR estimado por la talla según la fórmula de Schwartz normal (103 ml/min/1,73 m²), la hematuria macroscópica de origen renal y la proteinuria en rango nefrótico (140,80 mg/m²/h). Estudio del complemento: C₃ de 38 mg/dl (90-180), C₄ de 18 mg/dl (10-40) y C₃ activador de 7 mg/dl (10-40). Al ingreso se consideró que el cuadro era compatible con un síndrome SHU (D+) incompleto (ausencia de uremia y trombocitopenia). Se realizó un tratamiento sintomático con fluidoterapia intravenosa de mantenimiento, precisando además una transfusión de concentrado de hematíes. Al constatar la hipocomplementemia se procedió al estudio de los distintos factores reguladores de la activación del complemento. La concentración plasmática del factor H (ELISA) era de 9 mg/dl (14-65) sin observar bandas anómalas en el Western-blot. La concentración plasmática del factor I, MPC y DAF eran normales. El estudio del complemento en el padre era normal. En la madre el C₃ era de 67 mg/dl y el C₄ y C activador normales. El estudio genético, efectuado en la Unidad de Inmunología del Hospital Universitario La Paz, detectó una mutación en hete-

rocigosis (C846T) que genera un cambio de aminoácido en el dominio SCR4 (Pro240Leu). Tras la fase aguda no se volvió a repetir la crisis hemolítica. Al mes y medio, la proteinuria había desaparecido y a los 5 meses la hematuria. El GFR y la presión arterial se mantuvieron siempre dentro de la normalidad. A los 2 años el paciente permanece asintomático y el único dato patológico es que mantiene la hipocomplementemia de igual intensidad y características que inicialmente. Teniendo en cuenta la evolución hasta el momento, no hemos considerado necesario practicar una biopsia renal.

DISCUSIÓN

El factor H es una proteína de 150 kDa y participa en la regulación de la activación de la vía alternativa del complemento tanto en la fase fluida como en las superficies celulares. Está constituida por 20 unidades homólogas dispuestas en tándem, cada una formada por 60 aminoácidos y llamadas *short consensus repeats* (SCR). Se han identificado en su molécula 3 sitios de unión al C3b (SCR 1-4, 6-10 y 16-20), zonas que participan en la regulación de la activación del complemento. El SCR 7, 13 y 19-20 presentan sitios de unión a la heparina y ácido siálico^{5,7,9-11}.

El factor H actúa uniéndose al C3b, acelera la disociación de la C3/C5 convertasa, actúa como cofactor del factor I hidrolizando C3b e interacciona también con determinadas moléculas de la superficie celular, confiriéndoles resistencia frente al daño producido por la activación del complemento por la vía alternativa. La existencia de un déficit en el nivel o función del factor H, conlleva una excesiva activación del complemento por la vía alternativa produciéndose así un daño por depósito del complemento en el endotelio glomerular^{6,7}.

La zona carboxiterminal (SCR 19-20), donde suceden la mayoría de las mutaciones, es el lugar más importante para prevenir la activación de la vía alternativa del complemento en las células del huésped. La mayoría de las mutaciones en dicha zona, no producen hipocomplementemia ya que dicho lugar no es necesario para regular la activación del complemento en el plasma^{6-8,11}. Por otro lado la zona SCR 1-4 es una zona esencial para que el factor H pueda actuar como cofactor del factor I y su alteración impide que el factor I inactive por proteólisis el C3b en la fase fluida⁹ y reduce la capacidad de unión a determinadas superficies celulares¹⁰.

El gen que codifica el factor H (HF1), se encuentra situado en el cromosoma 1 (1q32), lugar donde se encuentran los genes que codifican las diferentes proteínas reguladoras de la activación del complemento (*regulator of complement activation: RCA*)¹¹. Muchas de las mutaciones del factor H son causadas por cambios simples de aminoácidos aunque también pueden producirse codones stop o deleciones de algún aminoácido de dicha proteína⁸. Generalmente, son mutaciones heterocigotas que crean un déficit parcial de factor H. Con menor fre-

cuencia, las mutaciones pueden estar en homocigosis creando un déficit total de factor H siendo éste prácticamente indetectable (< 1%)¹¹.

Se ha observado que solamente algunos pacientes con déficit de factor H desarrollan la enfermedad, existiendo personas sanas con déficit de factor H y portadores sanos de mutaciones en el gen codificador del mismo. Estos datos indican que la deficiencia parcial del factor H no es la responsable directa de la aparición del SHU sino que actuaría como un factor predisponente. Parece que son necesarios factores externos asociados al déficit de factor H (de tipo infeccioso, drogas, etc.) para que se inicie y/o progrese todo el proceso^{4,6,7,11}.

En nuestro paciente, la anemia hemolítica y los signos de nefropatía activa, desarrollados una semana después de una diarrea hemorrágica por *Campylobacter* nos hizo sospechar en un SHU (D+) incompleto (ausencia de insuficiencia renal y trombocitopenia). Sin embargo al constatar posteriormente, un consumo de complemento por activación de la vía alternativa (C₃ y C₃ activador disminuidos) asociado a un déficit parcial de factor H se llegó a la conclusión de que se trataba de un SHU atípico. Aunque no se puede demostrar, es probable que la infección intestinal por *Campylobacter*, al incidir en un paciente con déficit parcial de factor H, haya sido el agente desencadenante externo de una activación incontrolada del sistema del complemento provocando posteriormente una microangiopatía trombótica con lesión renal y anemia hemolítica.

El hecho de que nuestro paciente, aunque permanece asintomático, mantenga una hipocomplementemia tras 2 años de evolución, es indicativo de que persiste la activación de complemento¹². En nuestro caso, no se puede predecir si presentará recurrencias y cuál será el pronóstico final por lo que será necesario llevar a cabo un estrecho seguimiento a lo largo del crecimiento. Por otro lado, es posible que la mutación en heterocigosis detectada en el dominio SCR4 de nuestro caso, aunque no ha sido descrita previamente, sea la responsable del déficit parcial de factor H y del cuadro que desarrolló al ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:200-4.
2. Ray PE, Liu XH. Pathogenesis of Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:823-39.
3. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Hemolytic-uremic syndrome after verotoxin-producing *Escherichia coli* infection. *Presse Med*. 1995;24:99-101.
4. Filler G, Radhakrishnan S, Strain L, Hill A, Knoll G, Goodship TH. Challenges in the management of infantile factor H associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:908-11.
5. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Devenge J, Beck B, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:415-21.
6. Sánchez-Corral P, Pérez-Caballero D, Huarte O, Simckes AM, Goicoechea E, López-Trascasa M, et al. Structural and functional characterization of factor H mutations associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002;71:1285-95.
7. Rodríguez de Córdoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol*. 2004;41:355-67.
8. Neumann HPH, Salzmann M, Bohnert-Iwan B, Mannuelian T, Skerka C, Lenk D, et al. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: A registry-based study of German speaking countries. *J Med Genet*. 2003;40:676-81.
9. Sharma AK, Pangburn MK. Identification of three physically and functionally distinct binding sites for C3b in human complement factor H by deletion mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:10996-11001.
10. Pangburn MK, Pangburn KLW, Koistinen V, Meri S, Sharma AK. Molecular mechanisms of target recognition in an innate immune system: interactions among factor H, C3b, and target in the alternative pathway of human complement. *J Immunol*. 2000;164:4742-51.
11. Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G, et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: Report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:787-95.
12. Landau D, Shalev H, Levy-Finer G, Polonsky A, Segev Y, Katchko L. Familial hemolytic uremic syndrome associated with complement Factor H deficiency. *J Pediatr*. 2001;138:412-7.