

Avances en el diagnóstico y tratamiento del Síndrome Hemolítico Urémico atípico

Este resumen describe los importantes avances que se han producido en el estudio del Síndrome Hemolítico Urémico durante los últimos años y como estos avances están guiando el desarrollo de terapias para la prevención y tratamiento de esta enfermedad basados en la utilización de inhibidores del complemento. Del mismo modo, este resumen justifica que un conocimiento individualizado y preciso de los factores genéticos de riesgo a Síndrome Hemolítico Urémico facilita la atención a los pacientes, anticipando en muchos casos su respuesta al plasma y al trasplante renal.

¿QUE ES EL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO?

El Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) es un trastorno de los vasos sanguíneos pequeños (microvasculatura) que afecta preferentemente a los riñones y que se manifiesta con anemia, disminución del número de plaquetas, sangre en orina, anuria y fracaso renal. El suceso que inicia el desarrollo de la patología es la lesión del endotelio que recubre el interior de los vasos sanguíneos de la microvasculatura renal que están en contacto con la membrana basal glomerular (la estructura que permite la filtración de la sangre y la formación de la orina) (Figura 1). La lesión del endotelio hace que este se desprenda de la membrana basal glomerular y se impida el proceso de filtración normal de la sangre. Esta lesión

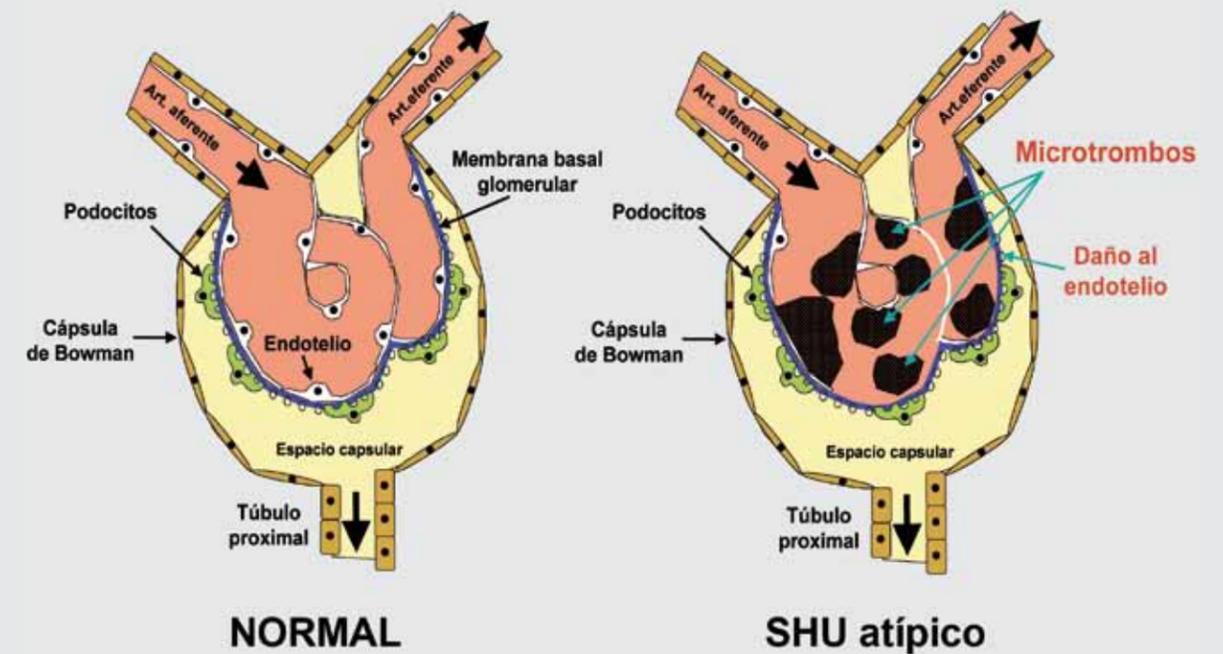


Figura 1. Representación esquemática de los glomérulos de un individuo sano y de un paciente con SHU atípico.

endotelial dispara además una cascada de eventos que resultan en la formación de microtrombos que ocluyen las arteriolas y los capilares renales, interrumpiendo la circulación sanguínea y provocando el colapso renal (Figura 1).

Tradicionalmente se pueden distinguir dos formas de SHU. La forma más frecuente (90% de los casos), denominada SHU clásico o típico, se caracteriza por su presentación con diarrea hemorrágica y está asociado a intoxicaciones por alimentos contaminados por determinadas cepas de la bacteria *Escherichia coli* que producen una toxina capaz de unirse a la superficie de las células endoteliales y provocar su destrucción. La mayoría de los pacientes con SHU

típico evolucionan satisfactoriamente al cabo de 2-3 semanas, si bien algunos desarrollan secuelas renales permanentes y unos pocos evolucionan a enfermedad renal crónica. El 10% restante de casos de SHU representa el denominado SHU atípico, enfermedad rara, no asociada a diarrea y de peor pronóstico. **La mayoría de los pacientes con SHU atípico presentan recurrencias de la enfermedad y más de un 50% desarrollan una insuficiencia renal terminal.** Así como el SHU típico es consecuencia de una infección bacteriana, la forma atípica de SHU tiene un claro componente genético, asociándose frecuentemente con mutaciones y polimorfismos en genes que codifican proteínas del sistema del complemento.

¿QUÉ ES EL COMPLEMENTO Y POR QUÉ MUTACIONES EN SUS GENES CAUSAN SHU ATÍPICO?

El sistema del complemento es esencial en la defensa contra las infecciones por microorganismos y en otros procesos como la eliminación de los restos celulares que se van produciendo en la renovación de nuestros tejidos. Cuando se activa el sistema del complemento se generan una serie de moléculas cuya función es promover la inflamación, atrayendo células del sistema inmune al lugar de la activación. La activación del complemento hace también que se deposite sobre el activador (p. e., un patógeno) una proteína denomi-

nada C3b, que lo etiqueta para su destrucción y posterior eliminación por las células del sistema inmune. C3 y el factor B son proteínas fundamentales en este proceso de activación del complemento. El complemento es un sistema poderoso en la defensa contra infecciones por microorganismos, pero exige un control exquisito para que su activación no dañe los tejidos y componentes celulares propios. **Para prevenir que esto ocurra existe un conjunto numeroso de proteínas reguladoras que evita que la proteína C3b se produzca en exceso y hace que el C3b se deposite exclusivamente sobre la superficie de los patógenos.** Este grupo de proteínas reguladoras incluye al factor H, a la proteína MCP (CD46) y al factor I. Durante los últimos años se ha demostrado que existe una relación muy estrecha entre mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras o activadoras del complemento y el desarrollo del SHU atípico. De hecho, diversos estudios en varios laboratorios han establecido que aproximadamente un 40-60% de los pacientes con SHU atípico son portadores de mutaciones en genes del complemento. Hoy en día sabemos que las mutaciones en proteínas del complemento asociadas a SHU atípico impiden que este se regule correctamente. Es importante señalar que esta pérdida de regulación del complemento puede producirse tanto por una

disminución en la actividad de las proteínas reguladoras como por una actividad anormalmente elevada de las activadoras. Así, mientras que las mutaciones en factor H, MCP y factor I incapacitan a estas proteínas para realizar su función reguladora, las mutaciones en factor B o en C3 son mutaciones que resultan en mayor activación del complemento. La consecuencia de un defecto en las proteínas reguladoras o de un exceso de función en las activadoras es la pérdida de regulación del complemento, lo que se traduce en que cuando se activa el complemento se produce un daño accidental a los componentes celulares propios, como por ejemplo al endotelio de la microvasculatura renal (Figura 2).

NO TODOS LOS POR-

Se ha demostrado que existe una relación muy estrecha entre mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras o activadoras del complemento y el desarrollo del SHU atípico.

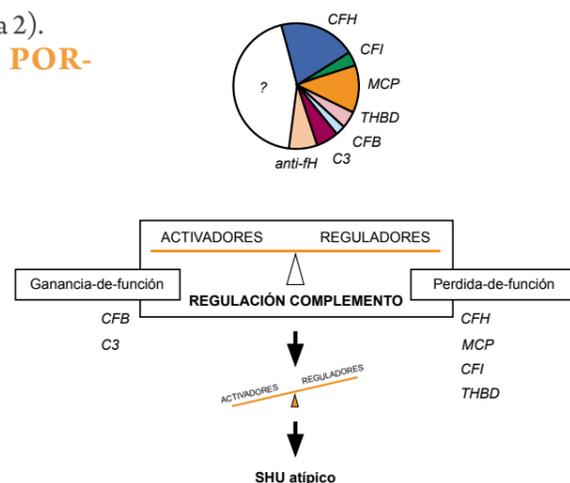


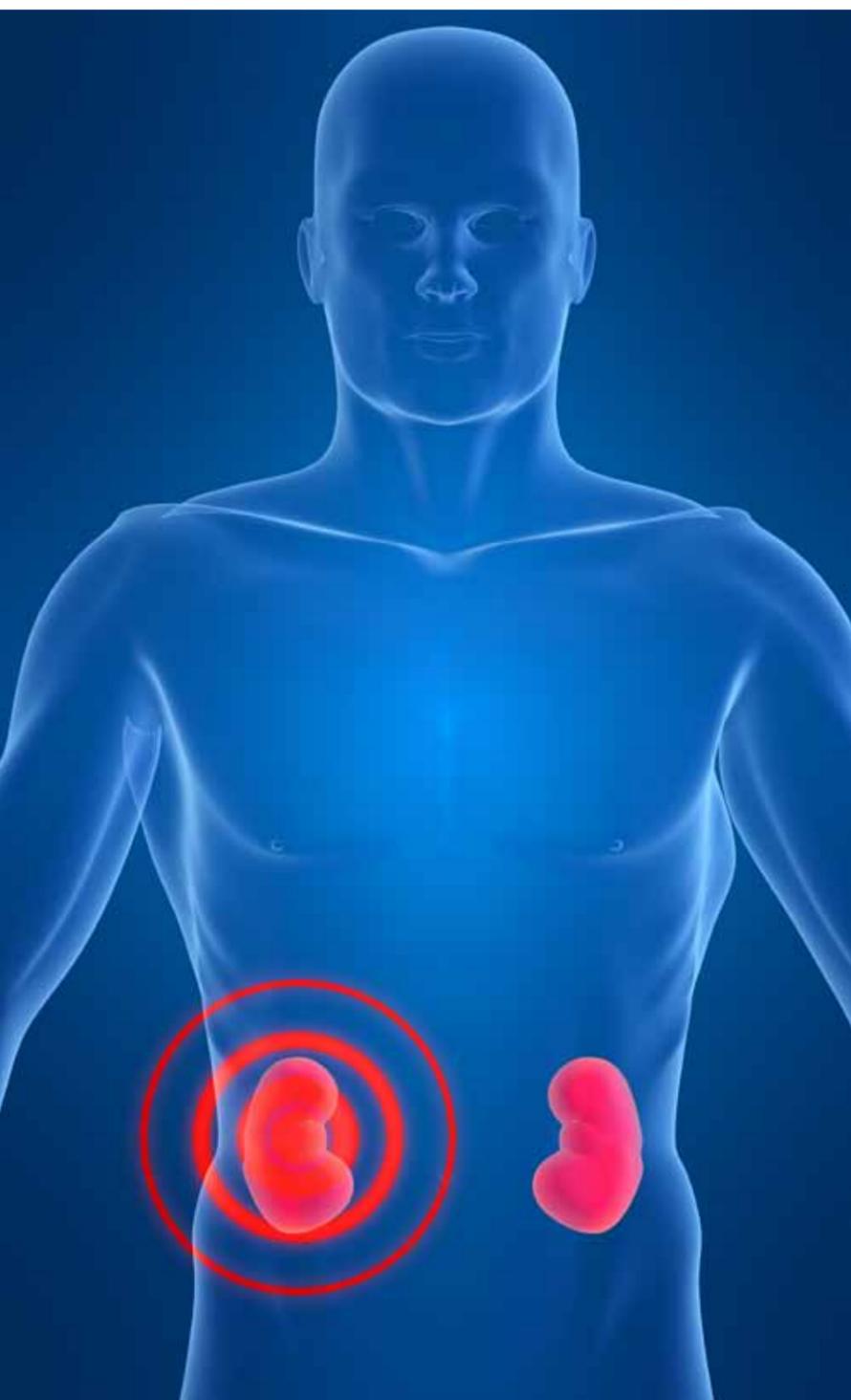
Figura 2. Mutaciones en SHU atípico. Mutaciones en las proteínas de la vía alternativa del complemento, factor H (CFH), factor I (CFI), MCP, C3 o factor B (CFB), y en la proteína de la coagulación trombotomodulina (THBD) explican la enfermedad en aproximadamente el 50% de los pacientes con SHU atípico. La caracterización funcional de estas mutaciones ha establecido que el SHU atípico se produce como consecuencia de una desregulación del complemento que afecta a la protección de las superficies celulares. Es importante destacar que esta desregulación del complemento puede ser consecuencia de un defecto en las proteínas reguladoras (pérdida-de-función) o una actividad anormalmente aumentada de los activadores del complemento (ganancia-de-función). En un 5-10% de los casos SHU atípico se han identificado autoanticuerpos anti-factor H con consecuencias similares a los de las mutaciones pérdida de función en factor H.

TADORES DE MUTACIONES EN GENES DEL COMPLEMENTO DESARROLLAN SHU ATÍPICO.

No todos los individuos que llevan mutaciones en las proteínas del complemento desarrollan la enfermedad. De hecho, la penetrancia de la enfermedad en los portadores de mutaciones en alguno de los genes del complemento es aproximadamente del 50%. **Es, por lo tanto, habitual que en familias en las que se han identificado mutaciones en los genes del complemento, sólo algunos de los portadores de mutaciones en estos genes desarrollen la enfermedad.** Además, la presentación clínica de la enfermedad entre familiares puede variar significativamente. Existen casos familiares de SHU atípico en las que algunos pacientes presentan manifestaciones más leves que se resuelven casi sin secuelas, mientras que en otros la enfermedad se manifiesta a edades muy tempranas y evoluciona muy rápidamente a insuficiencia renal terminal. También existe una gran heterogeneidad clínica entre pacientes no emparentados portadores de la misma mutación. Todo ello sugiere que deben existir factores adicionales (genéticos y ambientales) que modulan el desarrollo y evolución de la enfermedad. Recientemente se ha identificado



Existen casos familiares de SHU atípico en las que algunos pacientes presentan manifestaciones más leves que se resuelven casi sin secuelas, mientras que en otros la enfermedad se manifiesta a edades muy tempranas y evoluciona muy rápidamente a insuficiencia renal terminal.



que algunas variantes genéticas de los genes CFH y MCP, frecuentes en población normal, modulan la penetrancia y la gravedad Figura 2. Mutaciones en SHU atípico. Mutaciones en las proteínas de la vía alternativa del complemento, factor H (CFH), factor I (CFI), MCP, C3 o factor B (CFB), y en la proteína de la coagulación trombotomodulina (THBD) explican la enfermedad en aproximadamente el 50% de los pacientes con SHU atípico. La caracterización funcional de estas mutaciones ha establecido que el SHU atípico se produce como consecuencia de una desregulación del complemento que afecta a la protección de las superficies celulares. **Es importante destacar que esta desregulación del complemento puede ser consecuencia de un defecto en las proteínas reguladoras (pérdida-de-función) o una actividad anormalmente aumentada de los activadores del complemento (ganancia-de-función).** En un 5-10% de los casos SHU atípico se han identificado autoanticuerpos anti-factor H con consecuencias similares a los de las mutaciones pérdida de función en factor H.4 de la enfermedad en portadores de mutaciones en genes de complemento. Estas observaciones, junto con el hecho de que un porcentaje significativo de pacientes de SHU atípico (7-10%) tienen mutaciones en más de un gen del complemento, indican que la coincidencia

de diferentes factores genéticos de riesgo a SHU atípico es un factor determinante para el desarrollo de la patología. En apoyo de esta hipótesis, se ha observado que los individuos afectados de SHU atípico en familias que presentan más de un factor de riesgo son aquellos que acumulan el mayor número de factores de riesgo.

FORMAS AUTOINMUNES DE SHU ATÍPICO.

Entre los pacientes con SHU atípico hay un grupo (5-10% del total dependiendo de las cohortes), sin mutaciones en factor H o en otros genes del complemento, que presenta autoanticuerpos anti-factor H con consecuencias similares a las de las mutaciones en factor H. Aunque el significado de estos anticuerpos en la patogénesis del SHU atípico no está completamente establecido, su asociación con el inicio o con las recurrencias de la enfermedad sugiere una relación causal con ésta. **El título de anticuerpos puede disminuir de forma espontánea con el tiempo por lo que es importante realizar la búsqueda de estos anticuerpos al inicio del SHU atípico.** De hecho, los autoanticuerpos anti-factor H tal vez sean la explicación a posteriori de algunos casos de SHU atípico para los que no se ha encontrado un defecto genético en los genes del complemento. La existencia de autoanticuerpos con-

tra otras proteínas del complemento en pacientes con SHU atípico es una posibilidad actualmente en estudio.

¿QUÉ DESENCADENA LA ENFERMEDAD?

SHU atípico es una patología compleja, poligénica y multifactorial en la que participan tanto factores genéticos como ambientales. La pérdida de actividad de factor H o factor I en plasma, de MCP en las superficies celulares, la generación de autoanticuerpos anti-factor H o la presencia de mutaciones “activadoras” en factor Bo C3, predisponen a SHU atípico porque impiden una regulación adecuada del complemento sobre las superficies celulares. En este contexto, una situación que dispare la activación del complemento en la microvasculatura no se podrá controlar de modo apropiado sobre las células del endotelio vascular, ocasionando su destrucción y la formación de microtrombos de plaquetas y fibrina que ocluirán las arteriolas y los capilares renales. Todavía sabemos muy poco de los factores desencadenantes. **Aunque es previsible que en un futuro próximo se vayan definiendo mejor estos factores, hoy en día se acepta que entre ellos están: las infecciones (frecuentemente del tracto respiratorio), los fármacos inmunosupresores, los tratamientos anticancerosos, los anticoncep-**

tivos orales y el embarazo.

EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR ES IMPORTANTE EN SHU ATÍPICO.

Los datos generados en distintas cohortes de pacientes en diferentes países coinciden en señalar que la presentación clínica de la enfermedad está relacionada con el hecho de tener o no mutaciones en genes del complemento y, sobretudo, con el gen particular que está mutado. **Así, por ejemplo, mutaciones en factor H se asocian por lo general con una presentación más agresiva y con secuelas más importantes, mientras que los pacientes con mutaciones en MCP son los que tienden a evolucionar mejor.** Este hecho resalta la importancia de un diagnóstico genético rápido y completo; se deben analizar todos los genes asociados con SHU atípico para identificar las posibles mutaciones en cada uno de estos genes. Un diagnóstico molecular apropiado

Los individuos afectados de SHU atípico en familias que presentan más de un factor de riesgo son aquellos que acumulan el mayor número de factores de riesgo.



En los pacientes con mutaciones en el regulador de membrana MCP, el éxito del trasplante es muy elevado.

requiere la interpretación cuidadosa de los resultados genéticos en el contexto de la presentación clínica de los pacientes.

La infusión de plasma o la plasmaféresis son las estrategias terapéuticas empleadas habitualmente tras la aparición de un primer episodio de SHU atípico y han permitido disminuir la mortalidad de un 50 a un 25%. El Grupo Europeo de trabajo en SHU (European Working Group on HUS) ha publicado recientemente las pautas que se aconseja seguir en el tratamiento de SHU atípico. La infusión de plasma permite reemplazar los reguladores del complemento con mutaciones pérdida de función por proteínas funcionales mientras que la plasmaféresis sería oportuna para la eliminación de las proteínas con mutaciones ganancia de función, o de los autoanticuerpos anti-factor H. En el caso de mutaciones

en un regulador de membrana celular como MCP, la infusión de plasma o la plasmaféresis no deberían tener efecto alguno. De hecho, es una observación generalizada que la evolución de estos pacientes no mejora por el tratamiento con plasma.

Antes o después, los enfermos con SHU atípico se enfrentan a la necesidad del trasplante renal. Aunque los pacientes trasplantados presentan frecuentemente recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado, la experiencia acumulada en estos últimos años muestra de una manera inequívoca que el resultado del trasplante está muy influenciado por el gen del complemento que está mutado en los pacientes con SHU atípico. En el caso de mutaciones en factor H o factor I, proteínas plasmáticas sintetizadas principalmente en el hígado, la recurrencia es de aproximadamente

el 80%. **Sin embargo en los pacientes con mutaciones en el regulador de membrana MCP, el éxito del trasplante es muy elevado, debido a que el MCP expresado en las células del riñón trasplantado corrige el defecto genético del paciente. En estos casos la recidiva de la enfermedad en el órgano trasplantado es solo del 20%.** Aunque existen pocos pacientes trasplantados con mutaciones en factor B o en C3, los datos disponibles sugieren que en el caso de mutaciones en factor B las recurrencias son más elevadas y los pacientes tienen peor pronóstico que en los casos de mutaciones en C3. Del mismo modo, son muy pocos los casos de pacientes trasplantados con mutaciones en más de un gen. En estos pacientes la experiencia del trasplante ha sido buena cuando una de las mutaciones ocurre en MCP.

En los trasplantes realizados en pacientes con autoanticuerpos anti factor-H, realizar una plasmaféresis previa al trasplante que disminuya el título de autoanticuerpos parece ser una buena opción para evitar la recurrencia. Si, además, esta práctica se combina con estrategias para disminuir la producción de anticuerpos (p.e. rituximab), se aumentan las probabilidades de éxito y se evitan recurrencias.

Con objeto de evitar los problemas de recidivas asociados al trasplante renal en pacientes portadores de mutaciones en factor H se han realizado trasplantes simultáneos de riñón e hígado (fuente mayoritaria del factor H circulante) con resultados mucho más favorables si el doble trasplante se combina con una plasmaféresis pre-operatoria junto con infusiones de plasma durante y postoperatorias para permitir al hígado trasplantado

Realizar una plasmaféresis previa al trasplante que disminuya el título de autoanticuerpos parece ser una buena opción para evitar la recurrencia.



que produzca suficiente factor H que evite la activación del complemento en los órganos transplantados. Muy recientemente se ha planteado que la aplicación profiláctica de eculizumab (véase más adelante) es una alternativa al trasplante combinado hígado-riñón en pacientes con mutaciones en factor H.

Es importantísimo señalar que el trasplante de órgano de donante vivo emparentado con el paciente está contraindicado por el alto grado de recurrencia de la enfermedad en el injerto y el elevado riesgo para el donante. Si este tipo de trasplante es la única posibilidad, se recomienda un análisis genético completo en el donante para evaluar la presencia de mutaciones o polimorfismos que confieran riesgo a desarrollar SHU atípico, sabiendo que un resultado negativo en estos análisis no excluye completamente el riesgo para el donante.

NUEVOS TRATAMIENTOS CON INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO.

La caracterización de los mecanismos patogénicos del SHU atípico indican que la aplicación de terapias basadas en la utilización de inhibidores del complemento podría ser eficaz para prevenir o reducir el daño causado por la activación del

complemento. En este sentido es, además, alentador observar que detrás de la aparente complejidad que plantea la existencia de tantos y tan diferentes factores de riesgo asociados con SHU atípico, la “autolesión” causada por el complemento se considere “el mecanismo patogénico” que subyace a esta enfermedad, incluso en pacientes en los que no se ha identificado un defecto genético en el complemento. Según esto, y al margen de que pacientes concretos pueden beneficiarse de tratamientos específicos, el bloqueo del complemento puede representar una terapia universal para todos los pacientes con SHU atípico.

En la actualidad existen varios inhibidores del complemento con potencial aplicación en SHU atípico. Uno de ellos es el **concentrado de factor H purificado del plasma, designado por la Agencia Médica Europea en 2007 como “medicamento huérfano”** (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/52123506en.pdf>) y **actualmente en desarrollo preclínico**. Otro que ha despertado grandes expectativas y que ya se ha utilizado bajo las condiciones de uso compasivo para tratar algunos pacientes con SHU atípico es **el eculizumab, un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína del complemento C5, evitando su activación y que el**

complemento proceda por la vía lítica dañando las superficies celulares. Eculizumab está aprobado para el tratamiento de la Hemoglobulinuria Paroxística Nocturna (PNH), una patología relacionada con la pérdida de reguladores del complemento y lisis de los eritrocitos producida por la desregulación del complemento en su superficie.

Informes recientes han señalado que el tratamiento con eculizumab mejora la función renal durante la recurrencia del SHU atípico en los pacientes, antes y después del trasplante renal. Incluso se ha indicado su utilidad como tratamiento profiláctico y evitar la recurrencia en pacientes, portadores de mutaciones en el factor H, que van a recibir un trasplante. En la actualidad están en marcha ensayos clínicos multicéntricos para valorar la eficacia del tratamiento con eculizumab en pacientes que han respondido bien (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838513>) o son refractarios (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844844>) a las terapias con plasma. Los resultados de estos ensayos plantean un futuro muy esperanzador en el tratamiento del SHU atípico.

El presente estudio es un granito de arena más que nos acerca a un futuro tratamiento de enfermedades hereditarias renales mediante terapia celular.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687.
2. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 432-438.
3. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 364-368.
4. Taylor CM, Chua C, Howie AJ, et al. Clinicopathological findings in diarrhoeanegative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 419-425.
5. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-1972.