

Síndrome hemolítico-urêmica por mutação genética DGKE: relato de caso familiar na pediatria

Hemolytic-uremic syndrome by genetic mutation DGKE: family case report in pediatrics

Sâmia Marques Lourenço Landim¹, Káthia Liliane da Cunha Ribeiro Zuntini¹

Palavras-chave:

Falência renal crônica,
Síndrome hemolítico-urêmica,
Síndrome hemolítico-urêmica atípica,
Diacilglicerol quinase.

Resumo

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é uma causa importante de injúria renal aguda (IRA) na infância e sua etiologia mais comum é a colite pela *Escherichia coli* produtora da toxina Shiga. Mutações genéticas no sistema complemento são responsáveis por casos mais raros de SHU e eram as únicas mutações relacionadas a essa síndrome. Novas mutações não relacionadas ao sistema complemento foram descritas em pacientes com SHU, sendo a primeira dessas mutações encontrada no gene que codifica a proteína diacilglicerol quinase épsilon (DGKE). Relatamos dois casos de SHU por mutação no gene DGKE no primeiro ano de vida de duas crianças da mesma família, dada a raridade dessa doença e a evolução para doença renal crônica (DRC), alertando assim para a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado para redução das taxas de morbimortalidade. O primeiro caso, uma menina de 4 meses com febre e tosse evoluiu para convulsão tonicoclônica generalizada, anemia grave, trombocitopenia e IRA. Após permanecer grave, o tratamento com eculizumab foi iniciado. A diálise foi realizada por um ano, após o qual houve melhora parcial da função renal. O eculizumab foi administrado durante um ano e oito meses, sendo suspenso após o resultado de teste genético confirmando a mutação no gene DGKE. O segundo caso, uma menina de 11 meses com história de infecção de vias aéreas superiores, erupção cutânea difusa, edema periorbital, anasarca, oligoanúria, anemia, trombocitopenia e injúria renal aguda. A paciente foi submetida a apenas uma sessão de diálise peritoneal, pois houve melhora parcial da função renal.

Keywords:

Kidney failure, chronic,
Hemolytic-uremic
syndrome,
Atypical hemolytic
uremic syndrome,
Diacylglycerol kinase.

Abstract

Hemolytic-uremic syndrome (HUS) is an important cause of acute kidney injury (AKI) in childhood and its most common etiology is Shiga toxin-producing *Escherichia coli* colitis. Genetic mutations in the complement system are responsible for rarer cases of HUS and were the only mutations related to this syndrome. New mutations unrelated to the complement system have been described in patients with HUS and the first of these mutations being found in the gene encoding the diacylglycerol kinase epsilon (DGKE). We report two cases of HUS by mutation in the DGKE gene in the first year of life of two related infants, given the rarity of this disease and the progression to chronic kidney disease, thus alerting to the importance of early diagnosis and proper treatment to reduce morbidity and mortality rates. The first one, a 4-month-old female with fever and cough evolved into generalized tonic-clonic seizure, severe anemia, thrombocytopenia and acute renal injury. After remaining in serious condition, eculizumab treatment was started. Dialysis was performed for one year, after which there was a partial improvement in the kidney function. Eculizumab was administered for one year and eight months, which was suspended after the result of a genetic test confirmed mutation in DGKE gene. The second one, an 11-month-old female with a history of infection of the upper airways, diffuse rash and periorbital edema, anasarca, oligoanuria, anemia, thrombocytopenia and acute kidney failure. The patient underwent only one session of peritoneal dialysis, since there was an improvement in kidney function.

¹ Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), Serviço de Nefrologia Pediátrica - Fortaleza - Ceará - Brasil.

Endereço para correspondência:

Sâmia Marques Lourenço Landim.

Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS). R. Tertuliano Sales, 544 - Vila União, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60410-794. E-mail: samialourenco@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) é uma causa importante de injúria renal aguda (IRA) grave na infância e é caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia e disfunção renal¹, sendo um dos principais diagnósticos diferenciais das microangiopatias trombóticas (MATs) na pediatria. A SHU na infância está relacionada principalmente à colite pela *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC-SHU)². A SHU também pode estar relacionada a alterações genéticas, neste trabalho sendo denominada SHU atípica (SHUa). A SHUa foi inicialmente associada apenas a alterações no sistema complemento, porém novos estudos estabeleceram causas genéticas diversas que diferem em relação à patogênese, ao tratamento e ao prognóstico³⁻⁵.

Relatamos o caso de duas primas em 7º grau com SHUa no 1º ano de vida, sendo que em uma delas foi confirmada uma mutação no gene da diacilglicerol quinase épsilon (DGKE), SHUa tipo 7.

RELATO DE CASO

1º caso:

Lactente, 4 meses, feminina, sem intercorrências durante gestação e parto e pais primos em 7º grau (Figura 1). Inicialmente, internada por suspeita de pneumonia. Evoluiu com anemia grave, irritabilidade e convulsão tonicoclônica generalizada. Encaminhada a hospital terciário quando apresentava anemia hemolítica microangiopática; plaquetopenia; azotemia; hipercalemia (7 mEq/L); acidose metabólica (10 mmol/L) e anúria (Quadro 1). Indicado diálise e transfusões de hemácias e plasma. Quadros clínicos e radiológicos descartaram pneumonia.

Sete dias após, persistia grave, mantendo febre, plaquetopenia, anemia, anúria e azotemia. Iniciado tratamento para deficiência de vitamina B12 com cianocobalamina e para SHUa com anticorpo monoclonal inibidor da fração C5 do complemento (eculizumab). A cianocobalamina foi suspensa após resultado de homocisteína normal (5,4 micromol/L). Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) congênita foi excluída com dosagem de ADAMST13 (*α Disintegrin And Metalloprotease with TromboSpondin type 1 repeats*) normal (atividade 69%). Sorologias não reagentes excluíram as seguintes infecções: toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes, hepatites e imunodeficiência humana. Diagnosticado, por exclusão, SHUa por mutação genética e mantido eculizumab conforme esquema preconizado para peso corpóreo. Ao início do tratamento, realizado vacinação e antibióticoprofilaxia para meningococo.

Apesar da regressão da anemia e da plaquetopenia, manteve-se internada durante 7 meses devido a quadros recorrentes de infecções graves, principalmente relacionadas a cateteres, e com reativações da SHUa. Evoluiu com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença renal crônica (DRC). Dialisou

por 1 ano, quando apresentou melhora parcial da função renal, mantendo-se em tratamento conservador. Fez uso do eculizumab por 1 ano e 8 meses, sendo suspenso após resultado de teste genético confirmando SHUa tipo 7 [DGKE – NM_003647.2 – homozygous likely pathogenic variant c.1068_1071del p (Asn356Lysfs*6)] sem associação com mutações gênicas do sistema do complemento ou presença de anticorpo antifator H do complemento (CFH).

Em acompanhamento ambulatorial regularmente por 4 anos, apresentando DRC estágio 3 em tratamento conservador, HAS e proteinúria maciça.

2º caso:

Lactente, 11 meses, feminina, sem intercorrências durante gestação e parto e pais primos em 3º grau pela linhagem materna e em 5º grau pela linhagem paterna. Apresenta parentesco com o caso 1 através dos tetravôs (Figura 1). Admitida 1 ano e 7 meses após a paciente acima. Apresentava história de sintomas de infecção de vias aéreas superiores há 1 mês e de exantema difuso há 15 dias, além de edema periorbitário há 3 dias evoluindo com anasarca, oligoanúria, colúria e palidez. À admissão, diagnosticada anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, azotemia, síndrome nefrótica com dislipidemia grave (colesterol total: 486mg/dL; triglicerídeos: 1127mg/dL) e hematúria microscópica (Quadro 1). Indicado diálise peritoneal (DP), necessitando apenas 1 sessão. Ultrassom demonstrou rins hiperecogênicos, cortical alargada e diferenciação cortico-medular preservada. Biópsia renal realizada no 18º dia: “2 glomérulos globalmente esclerosados, 23 com sinais de microangiopatia trombótica glomerular e arteriolar com mesangiolise difusa, em organização; alterações degenerativas epiteliais tubulares com sinais de atrofia e fibrose intersticial discreta e arteriolesclerose hiperplásica”.

Evoluiu com melhora clínica e laboratorial, recebendo alta no 36º dia do internamento. Em acompanhamento ambulatorial regular por 2 anos e apresentando DRC estágio 1 em tratamento conservador, HAS e proteinúria.

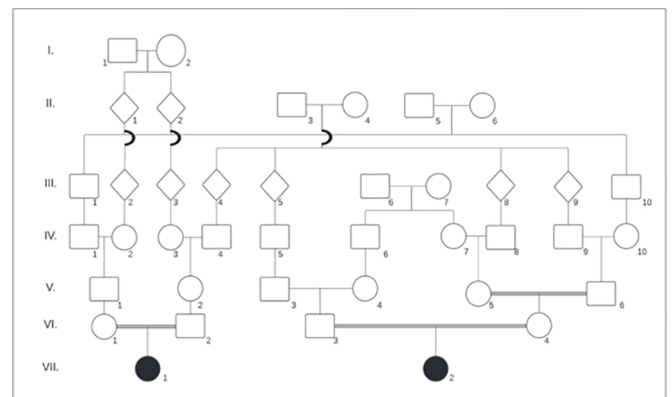


Figura 1. Heredograma dos casos 1 e 2. Fonte: Elaborado pela autora segundo dados da pesquisa.

Quadro 1. Exames laboratoriais à admissão.

EXAMES INICIAIS	CASO 1	CASO 2
Hemoglobina	3,4 g/dL	10,7 g/dL
LDH	1.853 U/L	1.653 U/L
Haptoglobina	Inferior a 8 mg/dL	Inferior a 8 mg/dL
Coombs direto	Negativo	Negativo
Sangue periférico	Drepanócitos e hemácias crenadas	Esquizócitos
Ureia	156 mg/dL	120 mg/dL
Creatinina	5,4 mg/dL	2,1 mg/dL
Plaquetas	128.900/mm ³	109.900/mm ³

Fonte: Elaborado pela autora conforme coleta de dados da pesquisa (prontuário).

DISCUSSÃO

As MATs estão associadas ao diagnóstico histopatológico de trombose arteriolar e capilar apresentando-se como síndrome clínica de anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia e disfunção de órgãos. O avanço no conhecimento sobre os processos genéticos e fisiopatológicos envolvidos nas síndromes que cursam com MAT tem suscitado mudanças em sua classificação, porém esta ainda apresenta ambiguidades⁶⁻⁸.

A SHU é uma síndrome que cursa com MAT onde o principal órgão acometido é o rim e representa de 0,2 a 4,2/100.000 dos casos de IRA na infância. A SHU mais comum na pediatria é aquela relacionada a processos infecciosos, principalmente à infecção intestinal por *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC-SHU). Já a SHUa está associada a alterações genéticas que levam ao quadro de MAT².

Inicialmente, SHUa era associada apenas à resposta desregulada da cascata do complemento devido a mutações em seus genes (fator H, I, B, C3 e CD46) ou a anticorpos contra o fator H do complemento. No entanto, estudos evidenciaram mutações autossômicas recessivas tipo perda de função no gene que codifica a proteína DGKE³⁻⁵ em pacientes com SHUa, sendo este o primeiro gene relacionado à SHUa que não expressa componentes da cascata do complemento^{4,9}. Um estudo realizado na Inglaterra mostrou incidência na população por ano de SHUa mediada por complemento de 0,47/1.000.000 e de SHUa por DGKE de 0,009/1.000.000 durante o período de 2013 a 2019¹⁰.

O mecanismo pelo qual as mutações no gene DGKE levam à MAT não está bem esclarecido, mas se acredita que esse gene participe na manutenção da integridade do endotélio da microvasculatura renal e na angiogênese através da regulação da proteína quinase C (PKC), de modo que essas mutações atuariam um estado pró-trombótico e pró-inflamatório¹¹⁻¹². A expressão do gene DGKE também foi encontrada em plaquetas e em podócitos¹¹, levando a crer que sua disfunção induz ativação plaquetária e dano podocitário,

sendo este último relacionado à proteinúria ou à síndrome nefrótica encontrada nesses pacientes^{4,5,11}.

Pacientes com SHUa por DGKE têm como características predominantes, além da clínica de MAT, apresentar doença no 1º ano de vida, história familiar de consanguinidade, HAS, hematúria microscópica, proteinúria, síndrome nefrótica, normocomplementenemia e necessidade de diálise^{3,4,13}. Muitas dessas características estavam presentes nesses dois casos relatados (Quadro 2). A mutação no gene DGKE foi também relatada em pacientes com síndrome nefrótica corticorresistente (SNCR) e em pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) mostrando a associação da mutação do DGKE com diferentes fenótipos^{5,13}.

O tratamento específico para SHUa associada a mutações dos genes do complemento é direcionado ao bloqueio da cascata do complemento com o uso do eculizumab. No entanto, para a SHUa por DGKE o tratamento específico ainda é controverso. Alguns estudos sugerem que SHUa por DGKE não é responsiva ao eculizumab e orientam o não início da medicação nos casos fortemente suspeitos e a sua suspensão quando realizado o diagnóstico da mutação genética por DGKE^{1,10,11,14}. Outros relatos demonstraram uma boa resposta ao uso dessa medicação¹⁵. Estudo comparando pacientes com mutação isolada do DGKE e pacientes com mutação de DGKE associada a mutações do complemento demonstrou evolução clínica mais grave no segundo grupo, porém benefício neste grupo ao tratamento com plasma e/ou eculizumab³. Portanto, até o momento, o tratamento de SHUa por DGKE é apenas de suporte, sendo necessários mais estudos que avaliem a eficácia do bloqueio da cascata do complemento nessa patologia, além do efeito da medicação nos casos em que são encontradas associações de mutações.

Relatamos o caso de duas primas de 7º grau com SHUa no 1º ano de vida e que possuem origem em uma cidade pequena onde a endogamia era frequente (Figura 1). A primeira apresentou quadro inicial severo, com perda súbita e grave da função renal. Devido à gravidade do quadro e impossibilidade do estudo genético, foi indicado o eculizumab, sendo necessária também a indicação de profilaxia contra meningococo, uma vez que o uso da medicação leva ao bloqueio da cascata do complemento com consequente aumento ao risco de doença meningocócica. Apesar do tratamento precoce, apresentou anúria por 45 dias e manteve-se em diálise por 1 ano, não apresentando a melhora inicial esperada da injúria renal. Essa evolução poderia ser justificada por: (i) severidade do comprometimento renal inicial, com recuperação parcial tardia, que poderia ser decorrente do desenvolvimento renal próprio da idade, e não da terapia; (ii) recorrência de infecções interferindo na resposta terapêutica e sendo gatilhos para ativação da SHUa e (iii) possibilidade de uma mutação que não respondesse ao eculizumab. Essa última possibilidade foi considerada, neste caso, uma vez que o teste genético mostrou mutação isolada do DGKE.

A segunda criança apresentou quadro menos grave, mas desfecho clínico com DRC, HAS e proteinúria maciça. Devido à impossibilidade do serviço, não foi realizado o estudo genético. Diante da história familiar de SHUa por DGKE e de apresentar quadro clínico de SHUa com síndrome nefrótica no primeiro ano de vida, não foi indicado o eculizumab.

A SHUa, apesar de rara, representa importante causa de IRA com necessidade de diálise e com possibilidade de evolução para DRC na pediatria. Apesar dos avanços no conhecimento sobre sua fisiopatologia e sobre a investigação genética para detecção das várias mutações responsáveis por SHUa, estudos clínicos e genéticos ainda são necessários para que se possa avançar no conhecimento e na terapêutica adequada dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681-96. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)300062-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)300062-4).
2. Vaisbich, MH. Síndrome Hemolítico-Urêmica na infância. *J Bras Nefrol*. 2014;36(2):208-20. DOI: <http://doi.org/10.5935/0101-2800.20140032>.
3. Chinchilla DS, Pinto S, Hoppe B, Adragna M, Lopez L, Roldan MLJ, et al. Complement mutations in diacylglycerol kinase-ε-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(9):1611-9. DOI: <http://doi.org/10.2215/CJN.01640214>.
4. 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):531-6. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.2590>.
5. Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, An SW, Soylemezoglu O, Gonul II, et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):377-84. DOI: <http://doi.org/10.1681/ASN.2012090903>.
6. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300-17. DOI: <http://doi.org/10.2215/CJN.00620117>.
7. Aigner C, Schmidt A, Gaggli M, Sunder-Plassmann G. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin Kid J*. 2019;12(3):333-7. DOI: <http://doi.org/10.1093/ckj/sfz040>.
8. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. In: *Kidney International*. Elsevier B.V. 2017:539-51. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>.
9. Mele C, Lemaire M, Iatropoulos P, Piras R, Bresin E, Bettoni S, et al. Characterization of a new DGKE intronic mutation in genetically unsolved cases of familial atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Nephrol*. 2015;10(6):1011-9. DOI: <http://doi.org/10.2215/CJN.08520814>.
10. Brocklebank V, Kumar G, Howie AJ, Chandar J, Milford D v., Craze J, et al. Long-term outcomes and response to treatment in diacylglycerol kinase epsilon nephropathy. *Kidney International*. 2020 Jun 1;97(6):1260-74. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.045>.
11. Bruneau S, Néel M, Roumenina LT, Frimat M, Laurent L, Frémeaux-Bacchi V, et al. Loss of DGKe induces endothelial cell activation and death independently of complement activation. *BLOOD*. 2015;125(6):1038-46. DOI: <http://doi.org/10.1182/blood-2014>.
12. Zhu J, Chaki M, Lu D, Ren C, Wang S-S, Rauhauser A, et al. Loss of diacylglycerol kinase epsilon in mice causes endothelial distress and impairs glomerular Cox-2 and PGE2 production. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(9):F895-908. doi: <http://doi.org/10.1152/ajprenal.00431.2015>.
13. Bezdíčka M, Pavlíček P, Bláhová K, Háček J, Zieg J. Various phenotypes of disease associated with mutated DGKE gene. *Eur J Med Genet*. 2020 Aug 1;63(8):103953. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103953>.
14. Holanda MI de, Gomes CP, Araujo SDA, Wanderley DC, Eick RG, Dantas GC, et al. Diacylglycerol kinase epsilon nephropathy: late diagnosis and therapeutic implications. *Clin Kidney J*. 2019 Feb 6;12(5):641-4. DOI: <http://doi.org/10.1093/ckj/sfz043>.
15. Alabdulqader M, Alfakeeh K. A patient with a homozygous diacylglycerol kinase epsilon (DGKE) gene mutation with atypical haemolytic uraemic syndrome and low C3 responded well to eculizumab: a case report. *BMC Nephrology*. 2021 Dec 1;22(1):140. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12882-021-02352-8>.