

XII Reunión Científica del Club de Nefropatología

Caso 7

FRACASO RENAL AGUDO POR MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A GEMCITABINA

V. Barrio Lucía, G. Fernández Juárez,
F. Pinedo Moraleda*

Unidad de Nefrología y de Anatomía Patológica *
Fundación Hospital de Alcorcón, Madrid

Caso clínico:

MC: varón de 68 años, remitido desde Oncología por FRA (diciembre 2000)

AP: no RAM, fumador de 20 cig/día sin criterios clínicos de BC. HDA por ulcus duodenal a los 46 años. Doble lesión aórtica leve, no episodios de síncope, angor ni ICC. Rt + IQ x 2 de Ca epidermoide de labio inferior, en remisión. Diagnóstico en mayo 2000 de Ca broncogénico en LSD (tos, disnea progresiva, no síndrome constitucional), en CT: gran masa de LSD que contacta con pared torácica, engrosamiento pleural adyacente, derrame pleural con signos de infiltración, y masa supra-renal izda que capta contraste sugestiva de metástasis) -> Ca de pulmón de células grandes no microcítico estadio IV

QT: Docetaxel 36 mg/m² + Gemcitabina 1 g/m² días 1, 8 y 15 cada 21 días x 6 ciclos, inicio en mayo 2000. Retrasos (x 3) por toxicidad hematológica (trombopenia G3), con reducción de dosis del 25% a partir del 3º ciclo.

Respuesta parcial: en TAC de diciembre 2000 masa en LSD de 5 cm de diámetro con respuesta > 75% con respecto a previo, sin evidencia de metástasis, derrame pleural bilateral y ateromatosis aortica

Anamnesis 22/12/00 -> ingreso 10 días antes por cuadro de importantes edemas en mmii y disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos junto con tos no productiva, sin dolor torácico ni fiebre. Detección durante el ingreso de FRA con diuresis conservada, proteinuria en rango nefrótico y microhematuria, con buena respuesta clínica aunque no analítica al tto empírico con prednisona y furosemida. Traslado a Nefrología FHA para completar estudio y valorar indicación de tto renal sustitutivo con diálisis

EF: 22/12/00 -> IMC 27.8 kg/m², TA 140/80 mm Hg, FC 72 lpm, afebril. Cicatriz Q en labio inferior dcho, alopecia marcada, palidez de piel y mucosas, eupneico, no fetor urémico ni flapping tremor. IY 4-5 cm a 30º, no adenopatías cervicales ni supraclaviculares. AC ss eyectivo rudo aortico grado 2/6 y soplo diastólico aspirativo corto grado 2/6 en foco aortico y BEI, disminución de R2, no galope. AP roncus diseminados y abolición del mv en 1/2 sup de hemi-

tórax dcho, estertores de gruesa burbuja en bases. Hepatomegalia dolorosa a expensas de LHI a 6 cm de apéndice xifoides con reflujo HY positivo, no semiología de líquido libre. SS rudo femoral izdo, edemas mmii 2+/4+ hasta rodilla

EC -> Hg: leuc $22.2 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ (88N, 6L, 6M), hgb 10.8 g/dL, hcto 34.7%, VCM 89.7 fL, plaq $269 \cdot 10^3/\mu\text{L}$

Cg: INR 1.0, aPTT 27.8 seg, fibrinógeno 248 mg/dL

GAB: pH 7.36, pCO₂ 40 mmHg, pO₂ 73 mmHg, HCO₃ 22.8 mmol/L, O₂ SATc 94%, BEecf -2.8 mmol/L, presión atmosférica 704 mmHg

Bq: gluc 125 mg/dl, urea 249 mg/dl, cr 4.4 mg/dl, Na 138 mmol/L, K 5.5 mmol/L, úrico 7 mg/dl, col 208 mg/dl, alb 2.5 g/dl, Ca correg (alb) 9.9 mg/dl, P 5.6 mg/dl, LDH 975 U/L, GPT 2 U/L, GOT 17 U/L, fosfatasa alc 166 U/L

Pt: haptoglobina < 7.6 mg/dl, IgG 663 mg/dl, IgM 71 mg/dl, IgA 265 mg/dl, C3 67 mg/dl, C4 23 mg/dl

Oe: pH 5.5, densidad 1020 g/L, proteínas 300 mg/dl, hematíes 80 cel/ μL , sedimento con 10-15 erit/c, 1-5 leuc/c, cil. Hialino-granulosos frecuentes

BqOe: Na 67 mmol/L, K 24 mmol/L, cr 49 mg/dl, prot/cr 4.5

Eco renal: riñones de tamaño normal, con aumento de ecogenicidad cortical y mala diferenciación córtico-medular, pequeños quistes corticales en RD, sin lesiones expansivas sólidas, ni afectación de vía excretora

AngioRMN abdominal: ausencia de estenosis significativas de arterias renales, intensa ateromatosis de iliacas, suprarrenal izda aumentada de tamaño, sin clara imagen de nódulo, no compatible con metastasis

Evolución (1): cuadro febril por sobreinfección respiratoria con buena respuesta al tto ATB empírico con ceftriaxona. Rectorragia x 2 con hallazgo por colonoscopia de 2 pequeños pólipos sesiles en sigma sin signos de sangrado (AP benigna). Inicio de tto con EPO-rhu por anemia progresiva y de amlodipino + enalapril por HTA. Colocación de cateter yugular permanente e inicio de TRS con hemodiálisis por uremia progresiva (cr 8.2 mg/dl a los 7 días de ingreso) a pesar de diuresis conservada. Realización de biopsia renal percutánea.

Biopsia renal percutanea:

MO: cilindro renal con 8 glomérulos, con esclerosis completa (global) de 3 (37.5%), en los 5 restantes cambios isquémicos, con engrosamiento irregular, aspecto "arrugado" de paredes capilares y dilatación capilar. Túbulos con marcados cambios degenerativos de carácter isquémico y con atrofia focal. A nivel de arteriolas y arterias de mediano calibre, reducción del cali-

XII Reunión Científica del Club de Nefropatología

bre luminal a expensas de proliferación intimal, depósito de material basófilo y, en algún caso, necrosis fibrinoide y trombosis.

IFD: para los antisueros IgA, IgG, IgM, C3, C1q, fibrinógeno y albúmina en cilindro con 5 glomérulos, 2 de los cuales muestran esclerosis, sin depósitos significativos

Diagnóstico:

Cambios glomerulares y arteriopatía ocliterante y trombótica compatible con síndrome hemolítico urémico

Evolución (2): Rt en Hospital Gomez-Ulla de Madrid sobre LSD con margen y mediastino (50 Gy) desde febrero hasta abril 01. Recuperación progresiva de fx renal (Ccr 12 ml/min en abril 01) pasando a HD x 2 días en semana y salida definitiva de programa de hemodiálisis en mayo 01 (cr 4 mg/dl, Ccr 15 ml/min, proteinuria 0.25 g/día). Persistencia de HTA que precisa tto con 3 fármacos (furosemida, amlodipino, enalapril). Progresión local de Ca broncogénico de LSD.

Discusión:

Patogénesis del síndrome PTT-SHU: en relación con déficit congénito (mutaciones) o adquirido (autoanticuerpos Ig) de la metaloproteasa específica (ADAMTS-13) que degrada los multímeros del factor von Willebrand en la PTT, mientras que en el SHU se invoca un daño endotelial directo por toxinas bacterianas, como en el caso de enterocolitis hemorrágica por E.Coli O157:H7, o bien por endotelina, citoquinas o autoanticuerpos frente al receptor de la trombospodina¹⁻⁵. En ambos casos, se produce agregación, consumo plaquetario y trombosis en la microcirculación.

Diagnóstico clínico: anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia con púrpura, sin diátesis hemorrágica, insuficiencia renal aguda con hematuria, proteinuria e hipertensión arterial, afectación fluctuante del sistema nervioso central y fiebre. La afectación predominante del SNC ó renal serviría para diferenciar la PTT del SHU, aunque existe un gran solapamiento.

Tratamiento: plamaféresis (excepto en niños con SHU asociado a diarrea hemorrágica por E. Coli O157:H7 productor de toxina Shiga y en SHU por fármacos, con excepción de ticlodipina y clopidogrel) y reposición con plasma fresco congelado. Prednisona, CsA, AAS, transfusión de plaquetas, Ig.

Toxicidad renal de gemcitabina: análogo de nucleósido con estructura similar a citarabina, indicación aprobada para Ca páncreas, ovario y pulmón no microcítico. Toxicidad medular, rash cutáneo, síndrome "flu-like", proteinuria leve hasta en 58%, microhematuria hasta en 41%, elevación leve de urea y creatinina hasta 15%. Incidencia SHU -> 0.25 a 0.3% de curso clínico larvado (proteinuria, HTA, insuficiencia renal aguda progresiva, anemia hemolítica micro-

angiopática, trombocitopenia), de aparición tardía (mediana 6-8 meses), incluso meses tras finalizar QT, sugiere toxicidad endotelial renal por efecto acumulativo, igual que para la mitomicina C⁶⁻⁹ y en contraste con el síndrome PTT-SHU asociado al tratamiento con derivados de tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel) en los que se ha descrito disminución de actividad de la metaloproteasa de vWF y en lo que está indicada la plasmaféresis¹⁰.

Bibliografía:

1. Von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. Furlan M, et al. New Engl J Med 1998; 339: 1578-1584.
2. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. Tsai HM, and Lian E. New Engl J Med 1998; 339: 1585-1594.
3. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Levy GG, et al. Nature 2001; 413: 488-494.
4. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Moake JL. Semin Hematol. 2004; 41: 4-14.
5. <http://pubmed/omn#604134/>
6. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. Fung MC, et al. Cancer 1999; 85: 2023-2032.
7. Thrombotic microangiopathy as a complication of long-term therapy with gemcitabine. Flombaum CD, et al. Am J Kidney Dis 1999; 33: 555-562.
8. Gemcitabine-associated hemolytic-uremic syndrome. Walter RB, et al. Am J Kidney Dis 2002; 40: E16.
9. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. Humphreys BD, et al. Cancer 2004 15; 100: 2664-2670.
10. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. New Engl J Med 2000 15;342:1773-1777.