

Microangiopatía trombótica crónica localizada en riñones asociada al uso de gemcitabina

Chronic gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy in the kidneys

ANA MARÍA ARANGO-RIVAS, JOHN FREDY NIETO-RÍOS, MAURICIO LUJÁN-PIEDRAHITA, LUIS FERNANDO ARIAS-RESTREPO • MEDELLÍN (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2249>

Resumen

Las microangiopatías trombóticas (MAT) se caracterizan por la oclusión microvascular como consecuencia de una lesión endotelial difusa que produce inflamación, agregación plaquetaria y destrucción de glóbulos rojos, causando daño isquémico del órgano afectado. Se caracterizan clínicamente por anemia hemolítica microangiopática, Coombs negativo, daño multiorgánico (principalmente de riñones, sistema nervioso central, aparato cardiovascular y tracto gastrointestinal). Su presentación puede ser sistémica o localizada y sus etiologías son múltiples. En los pacientes con cáncer es un gran reto diagnóstico establecer la causa de la microangiopatía trombótica, siendo las etiologías más frecuentes la neoplasia maligna activa, la coagulación intravascular diseminada, infecciones y medicamentos antineoplásicos. Se presenta el caso clínico de una paciente con adenocarcinoma de páncreas irresecable, en manejo crónico con gemcitabina y se resalta la importancia de sospechar y distinguir la MAT inducida por quimioterapia, de la causada por la neoplasia ya que el pronóstico y tratamiento son muy diferentes. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2249>).

Palabras clave: *microangiopatía trombótica, síndrome hemolítico urémico, gemcitabina, enfermedad renal crónica.*

Abstract

Thrombotic microangiopathies (TMAs) are characterized by microvascular occlusion secondary to diffuse endothelial damage which produces inflammation, platelet aggregation and red blood cell destruction, causing ischemic injury to the affected organ. They are clinically characterized by Coombs-negative microangiopathic hemolytic anemia, and multiple organ damage (mainly of the kidneys, central nervous system, cardiovascular apparatus and gastrointestinal tract). They may occur systemically or locally, and they have multiple etiologies. In patients with cancer, determining the cause of thrombotic microangiopathy is a great diagnostic challenge, with the most frequent etiologies being active malignant neoplasms, disseminated intravascular coagulation, infections and antineoplastic drugs. We present the clinical case of a patient with unresectable pancreatic adenocarcinoma on chronic gemcitabine treatment, and highlight the importance of suspecting and distinguishing chemotherapy-induced TMAs from neoplasm-induced TMAs, as their prognosis and treatment are very different. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2249>).

Keywords: *thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, gemcitabine, chronic kidney disease.*

Dra. Ana María Arango-Rivas: Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; Dr. John Fredy Nieto-Ríos: Departamento de Nefrología y Trasplante Renal Hospital Pablo Tobón Uribe. Departamento de Medicina Interna Universidad de Antioquia; Dr. Mauricio Luján-Piedrahita: Medicina Interna y Oncología Clínica Clínica de Oncología Astorga. Profesor Titular Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; Dr. Luis Fernando Arias-Restrepo: Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia).
Correspondencia: Dra. Ana María Arango-Rivas. Medellín (Colombia).
E-Mail: ana.arango@hotmail.com
Recibido: 11/VII/2021 Aceptado: 13/IX/2021

Introducción

La microangiopatía trombótica (MAT) es una alteración de la microcirculación, caracterizada por inflamación endotelial y microtrombosis con compromiso principalmente de capilares y arteriolas; puede ser sistémica, caracterizada

por anemia hemolítica microangiopática coombs negativo con compromiso multiorgánico, o también localizada en órganos como los riñones, esta última de mayor dificultad diagnóstica (1). La microangiopatía trombótica se clasifica como: púrpura trombocitopénica trombótica cuando está

asociada a una deficiencia en la actividad de la enzima ADAMTS13; síndrome hemolítico urémico típico cuando es producido por la toxina Shiga asociada a infecciones gastrointestinales por bacterias productoras de esta toxina; síndrome hemolítico urémico atípico primario que está asociado a causas genéticas en la regulación del complemento; y síndrome hemolítico urémico atípico secundario, que está asociado a múltiples causas como enfermedades autoinmunes, neoplasias malignas, trastornos de la gestación, problemas hemodinámicos, alteraciones metabólicas, rechazo de trasplantes, exposición a tóxicos o medicamentos lesivos para el endotelio, entre ellos la gemcitabina, etc (2-4). Las causas secundarias a tóxicos y medicamentos son las causas más asociadas a formas crónicas localizadas de la microangiopatía trombótica, sin embargo siempre está el riesgo alto de que una forma localizada se convierta en una forma sistémica con alta morbimortalidad, de ahí la importancia de su identificación para suspender el agente implicado (5). A continuación se presenta el caso de una paciente con adenocarcinoma de páncreas irresecable que desarrolló enfermedad renal crónica progresiva asociada a microangiopatía trombótica localizada en riñones, secundaria al uso de gemcitabina.

Reporte de caso

Paciente femenina de 59 años, con antecedente personal de hipotiroidismo y extabaquismo pesado. Diagnosticada en junio de 2017 con un adenocarcinoma bien diferenciado de páncreas (documentado por histología) T4NxM0, irresecable por compromiso vascular, por lo cual se inició quimioterapia con gemcitabina más Nab-paclitaxel días 1, 8 y 15 cada 28 días en junio de 2017, sin complicaciones y con enfermedad controlada durante su evolución; la creatinina al inicio de tratamiento era de 0.7 mg/dL con citoquímico de orina completamente normal. Desde febrero de 2020 se documenta

aumento leve y progresivo de creatinina asociado a anemia y trombocitopenia (que mejoraba con el ajuste de dosis de la quimioterapia); se documenta además hipertensión arterial, la cual se maneja médicamente y se continúa la quimioterapia (Figura 1). Por persistencia de pancitopenia y mayor aumento de creatinina, se decide suspender la quimioterapia en septiembre de 2020. La paciente es hospitalizada en octubre de 2020 por deterioro acelerado de la función renal, edemas y dificultad respiratoria. Los estudios de imagen mostraron enfermedad oncológica estable, localizada en páncreas; se encontró elevación de creatinina hasta 2.7 mg/dL, proteinuria y hematuria glomerular; hemograma con pancitopenia, LDH elevada, extendido de sangre periférica sin esquistocitos, ecografía con riñones de tamaño normal, ecocardiograma con adecuada función ventricular (Tabla 1). Se sospechó una posible microangiopatía trombótica limitada al riñón por quimioterapia versus una glomerulopatía secundaria a neoplasia maligna (membranosa o glomerulosclerosis focal y segmentaria con daño tubular asociado). Se realizó biopsia renal, la cual reportó MAT crónica (Figura 2). Por este hallazgo en la biopsia claramente asociado a la gemcitabina, se recomendó suspender este medicamento. Paciente revalorada por oncología en noviembre de 2020, ante deterioro de función renal, hallazgos de patología y condición de la paciente se decide suspender tratamiento antineoplásico y solicitar concepto de radioterapia/radiocirugía para opción de control local y redefinir opciones de manejo sistémico antineoplásico según evolución. Paciente continúa en observación, en enero de 2021 presenta mejoría en sus cifras de creatinina (1.74 mg/dL) resolución de anemia y leucopenia, persiste trombocitopenia leve (139 000), sin edemas, sin disnea, imágenes con lesión pancreática estable, compromiso vascular, sin compromiso sistémico; tiene pendiente definir la opción de radiocirugía.



Figura 1. Evolución de creatinina en el tiempo.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio e imágenes diagnósticas.

Paraclínico	Resultado
Uroanálisis	Eritrocitos 11-20 x CAP dismórficos, leucocitos 0-5 x CAP, cilindros hialinos 0-5 x CAP, cilindros granulosos 0-5 x CAP, proteínas 75 mg/dL, Densidad 1.015
Proteínas en orina de 24 horas	670 mg/24 horas
Hemoleucograma	Hemoglobina: 8.1 g/dL, VCM 96.7 fL, HCM 31.6, hematocrito 24.8%, leucocitos (mm ³): 2100, neutrófilos 819, linfocitos 462, plaquetas 107 000
Extendido de sangre periférica	Anisocitosis +, microcitosis+, macrocitosis+, hipocromia +, policromatofilia. Sin esquistocitos
Ferritina	929 ng/mL
LDH	484 UI/L
Bilirrubinas	Bilirrubina directa: 0.12 mg/dL, bilirrubina total: 0.53 mg/dL
PTH	385 pg/mL
Creatinina	2.7 mg/dL
BUN	35.9 mg/dL
Haptoglobina	70 mg/dL
Coombs directo	Negativo
ADAMTS 13	66%
Tiempo parcial de tromboplastina	35 segundos
INR	1.1
Fibrinógeno	388 mg/dL
Ecografía de vías urinarias:	Riñones de tamaño normal, sin hidronefrosis, diferenciación corticomedular adecuada.
Ecocardiografía	FEVI:59% con derrame pericárdico leve, sin dilatación de cavidades ni signos indirectos de hipertensión pulmonar.

Discusión

La MAT se caracteriza por daño endotelial difuso con gran inflamación y oclusión microvascular, llevando a daño localizado en riñones o daño multiorgánico manifestado por anemia hemolítica microangiopática, Coombs negativo, con compromiso de múltiples órganos como riñones, sistema nervioso central, sistema cardiovascular, tracto gastrointestinal (1). Se clasifica en púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) asociada a la deficiencia en la actividad de la enzima ADAMTS13 < 10 % y en síndrome hemolítico urémico (SHU), el cual puede ser típico (por bacterias productoras de toxina Shiga) o atípico (asociado a causas genéticas o a causas secundaria: autoinmunes, neoplásicas, hemodinámicas, metabólicas, gestacionales, tóxicas, medicamentosa).

Tanto las neoplasias como los medicamentos antineoplásicos se han asociado a SHU secundario. Entre las neoplasias malignas más frecuentes que pueden producir MAT están los adenocarcinomas de estómago, colon y recto, mama, pulmón próstata y páncreas (6, 7). Por lo general cuando se asocia a malignidad subyacente es un signo de muy mal pronóstico e indica un estado avanzado y/o metastásico de la misma. Dentro de los medicamentos antineoplásicos reportados se encuentran la gemcitabina, mitomicina C, bleomicina, cis-

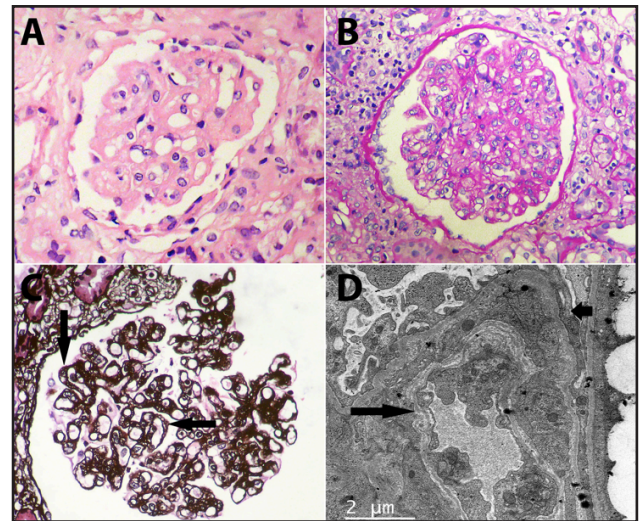


Figura 2. A: glomérulo con aspecto solidificado, en algunos segmentos hay pérdida de luces capilares, donde se reconocen las paredes capilares se ven engrosadas debido a edema endotelial (hematoxilina-eosina, X400). B: en este glomérulo sólo se reconocen algunas luces capilares, hay aumento de células endoteliales y mesangiales, y engrosamiento de paredes capilares (PAS, X400). C: los dobles contornos de las paredes capilares (algunos de ellos marcados con flechas) indican una respuesta a una agresión endotelial o subendotelial, en este caso, en el que la inmunofluorescencia fue negativa para complejos inmunes y complemento, es un signo indirecto de microangiopatía trombótica (plata-meténamina, X400). D: en este capilar hay evidente alteración de su pared, la flecha corta señala un podocito con pérdida de pedicelos, subyacente está la membrana basal, hacia el interior se observa material laminado (flecha larga) que corresponde a un doble contorno, entre éste y la membrana basal hay material heterogéneo que puede corresponder a detritus y citoplasma de células; el endotelio ha perdido las fenestraciones normales (microscopía electrónica de transmisión, aumento original, X4000).

platino, sunitinib, imatinib, 5 fluorouracilo (6). En ocasiones puede ser difícil establecer la diferencia entre la MAT asociada a la neoplasia maligna o a la quimioterapia; sin embargo, la MAT asociada a la neoplasia, ocurre típicamente durante la enfermedad metastásica generalizada aún sin tratamiento, mientras que el tipo asociado a la quimioterapia ocurre con mayor frecuencia cuando el paciente lleva varios ciclos de tratamiento o inclusive está en remisión de la enfermedad; lo difícil es cuando un cáncer específico no responde a la quimioterapia progresando en su evolución y se presenta con MAT, en este caso cualquiera de las dos situaciones pueden ser la explicación de la misma (8, 9).

La gemcitabina es agente antineoplásico de amplio uso en oncología, es un antimetabolito pirimidínico, cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de ADN. Está indicada en el tratamiento del cáncer de vejiga, páncreas, pulmón, ovario y mama. Los efectos adversos más comunes de la gemcitabina son la toxicidad hematológica y gastrointestinal, también se ha reportado toxicidad pulmonar (neumonitis intersticial) y casos de MAT que si no es detectada, puede conducir a complicaciones mayores como insuficiencia renal aguda o crónica con necesidad de diálisis o incluso llevar al paciente a la muerte por daño multisistémico (5, 14). En 1994, durante un ensayo fase II de pacientes con carcinoma de páncreas metastásico, se reportó el primer caso MAT asociada a el uso de gemcitabina (10), desde entonces este agente está claramente asociado

a MAT, y ante una falla renal inexplicada o una anemia con trombocitopenia no aclaradas, debe ser sospechado inmediatamente; la LDH elevada, la haptoglobina baja y los esquistocitos pueden facilitar la sospecha diagnóstica; sin embargo, en los casos localizados solo la biopsia renal pueden confirmar la MAT (6).

La incidencia de MAT atribuida a gemcitabina está entre 0.015 y 1.4% (8). Sin embargo, probablemente esta incidencia está subestimada, debido a su subregistro, el escaso reconocimiento de la afección o la falta de diagnóstico de síntomas leves (6). El riesgo de MAT asociada a gemcitabina aumenta con una dosis acumulada de fármaco mayor a 20 000 mg/m² o administración durante > 18 ciclos. La condición rara vez ocurre antes de los siete meses de terapia (9).

La fisiopatología de la MAT por gemcitabina no está clara, se cree que se trata de una respuesta inmunomediada o un efecto tóxico directo, en dónde la lesión endotelial es el evento principal (7). La MAT inducida por quimioterapéuticos, se puede dividir en tipo I y II. La tipo I se desarrolla de manera dependiente de la dosis del fármaco, por lo general, a los seis meses o más después de comenzar la terapia, y generalmente es permanente e irreversible (que puede ser causada por mitomicina C, gemcitabina y oxaliplatino). Suele asociarse a insuficiencia renal aguda o crónica. El hallazgo patológico es trombosis capilar arteriolar y glomerular. Por el contrario, la tipo II no está relacionada con la dosis, puede ocurrir en cualquier momento después del inicio del tratamiento y durante el mismo (una dosis hasta 29 meses después) y tiene una alta probabilidad de recuperación al suspender el fármaco. El compromiso limitado a riñón se caracteriza por lesiones de trombosis capilar glomerular (6).

El pilar del manejo de la MAT asociada a medicamentos, se basa en la interrupción del agente implicado; cuando hay compromiso hematológico y multisistémico, se ha reportado que los recambios plasmáticos tienen un papel en el control de la misma (10, 11); otros tratamientos como glucocorticoides, doxiciclina, rituximab y eculizumab han sido reportados con éxito pero en otros no se ha encontrado beneficio (7, 12, 13).

Para concluir, es difícil distinguir entre la MAT inducida por quimioterapia, y la causada por la neoplasia maligna; sin embargo, es importante sospecharla, ya que se asocia a una elevada morbimortalidad. Si bien no existe una recomendación precisa para el diagnóstico y tratamiento de MAT limitada al riñón asociada a quimioterapia, es claro que el medicamento implicado debe suspenderse y buscar

otra alternativa para el control de la neoplasia maligna. La paciente reportada venía con empeoramiento progresivo de su función renal de etiología no aclarada, asociada a anemia y trombocitopenia (que se consideró inicialmente secundaria a la quimioterapia) y en quien la biopsia renal documentó MAT crónica tipo II, claramente asociada al uso crónico de gemcitabina, ya que su neoplasia aunque activa, no había progresado. En esta paciente se decidió suspender la gemcitabina y como se ha descrito su función renal, alteraciones hematológicas y condición clínica han mejorado; para el tratamiento de su enfermedad de base que aun se encuentra localizada, se optó por la opción de radioterapia local, la cual se encuentra pendiente.

Referencias

1. **Kheder El-Fekih R, Deltombe C, Izzedine H.** Microangiopathie thrombotique et cancer [Thrombotic microangiopathy and cancer]. *Nephrol Ther.* 2017 Nov; **13**(6):439-447. French. doi: 10.1016/j.nephro.2017.01.023. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28774729.
2. **Córdoba JP, et al.** Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2015; **2**(1): 19-40.
3. **Goodship T, et al.** Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international* 2017; **91** (3): 539 – 551.
4. **Campistol JM, et al.** Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2015; **35** (5): 421-447.
5. **Nieto-Rios JF et al.** Hemolytic uremic syndrome due to gemcitabine in a young woman with cholangiocarcinoma. *J Bras Nefrol* 2016; **38**(2):255-259.
6. **Troxell ML, Higgins JP, Kambham N.** Antineoplastic Treatment and Renal Injury: An Update on Renal Pathology Due to Cytotoxic and Targeted Therapies. *Adv Anat Pathol.* 2016 Sep; **23**(5):310-29. doi: 10.1097/PAP.0000000000000122. PMID: 27403615.
7. **Izzedine H, Mark AP.** Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis.* 2015; **66**(5):857–68.
8. **Oberic L, Buffet M, Schwarzinger M, Veyradier A, Clabault K, Malot S, Schleinitz N, Valla D, Galicier L, Bengrine-Lefèvre L, et al:** Cancer awareness in atypical thrombotic microangiopathies. *Oncologist* 2009; **14**: 769-779.
9. **Walter RB, Joerger M and Pestalozzi BC:** Gemcitabine-associated hemolytic-uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* **40**: E16, 2002.
10. **Loirat C, et al.** An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; **31** (1): 15-39.
11. **Dixon BP, et al.** Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2018; **65**(3):509-525.
12. **Ritchie GE, Fernando M, Goldstein D.** Rituximab to treat gemcitabine-induced hemolytic-uremic syndrome (HUS) in pancreatic adenocarcinoma: a case series and literature review. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Jan; **79**(1):1-7. doi: 10.1007/s00280-016-3123-6. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27497971.
13. **Burns ST, Damon L, Akagi N, Laszik Z, Ko AH.** Rapid Improvement in Gemcitabine-associated Thrombotic Microangiopathy After a Single Dose of Eculizumab: Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2020 Jul; **40**(7):3995-4000. doi: 10.21873/anticancer.14393. PMID: 32620643.
14. **Noble S, Goa KL.** Gemcitabine: a review of its pharmacology and clinical potential in non-small cell lung cancer and pancreatic cancer. *Drugs*, 1997; **54**:447-472

