

INTRODUCCIÓN

Gemcitabina es un análogo de nucleósidos utilizado como parte de la primera línea de tratamiento en combinación con otros quimioterápicos en diferentes tumores primarios cuyo principal efecto adverso es la mielotoxicidad.

La microangiopatía trombótica (MAT) asociada a Gemcitabina es una complicación poco frecuente descrita en casos clínicos aislados, con una incidencia de 0,01-0,4% de casos. Se han descrito múltiples abordajes terapéuticos sin un tratamiento de elección.

El presente caso ilustra el diagnóstico diferencial ante un caso de MAT en un paciente oncológico, desmenuzando las diferentes posibilidades diagnósticas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer, 50 años, sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos, caucásica, sin antecedentes previos de interés. A raíz de epigastralgia, en abril de 2018, fue diagnosticada de adenocarcinoma de páncreas metastásico (hepática y adenopática retroperitoneal). Se decidió tratamiento de primera línea dentro de ensayo clínico con Gemcitabina, Nab-Paclitaxel y un adenovirus oncolítico (VCN-01); siendo el C1D1 el 18/06/18. Hasta el episodio actual la paciente completó 12 ciclos de tratamiento con respuesta parcial (-68% por RECIST).

El VCN-01 es un adenovirus oncolítico derivado del virus IC0VIR-15K y que posee un dominio de unión a integrinas (RGD motif) que facilita su unión a las células tumorales. Asimismo, el virus ha sido modificado genéticamente para expresar una hialuronidasa humana (PH20) que permitiría su avance a través del estroma tumoral pancreático. En modelos murinos, el VCN-01 ha mostrado efectividad en términos de reducción del volumen tumoral y mayor supervivencia en ratones infectados respecto a aquellos ratones sin tratamiento.

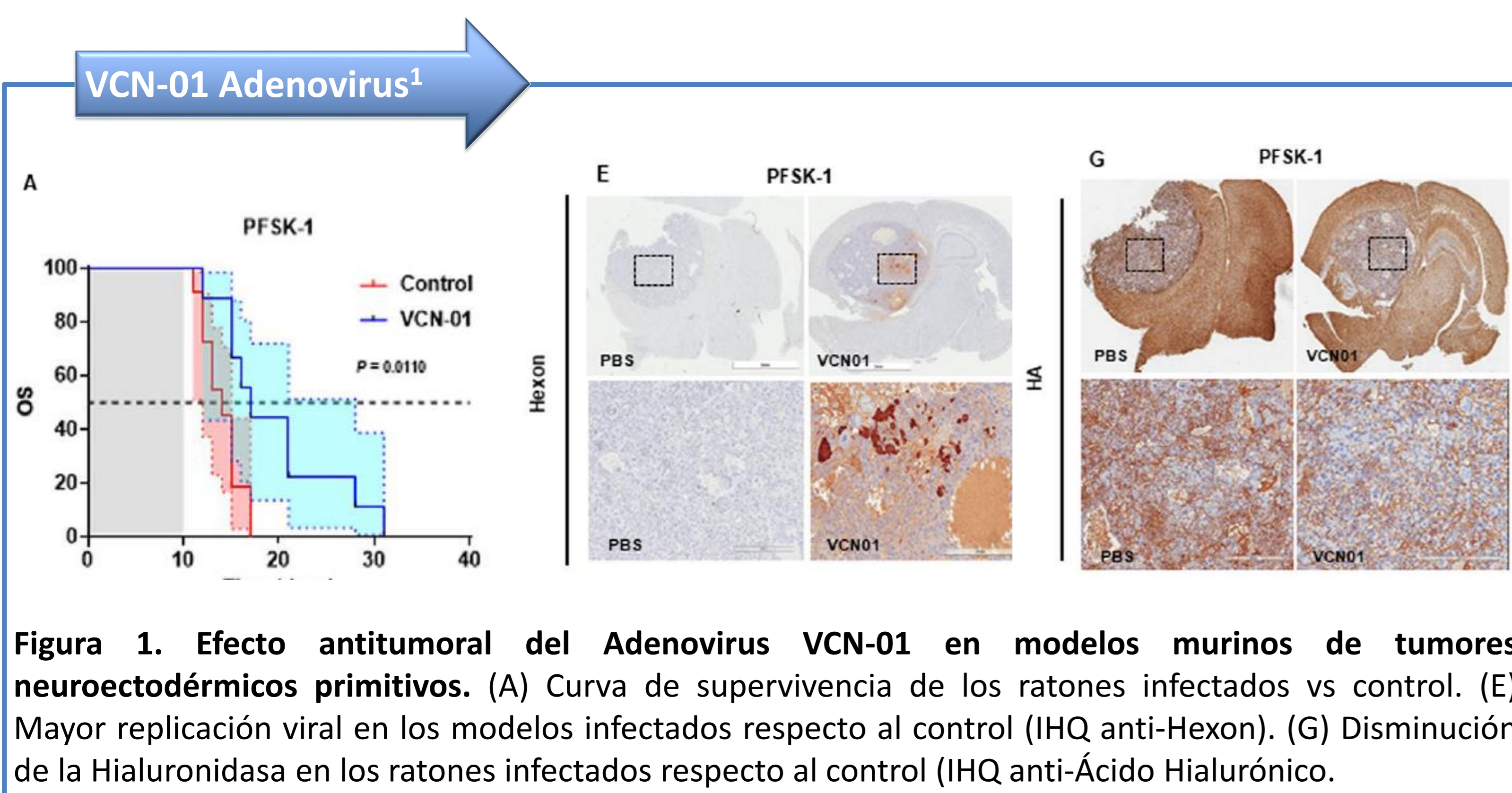


Figura 1. Efecto antitumoral del Adenovirus VCN-01 en modelos murinos de tumores neuroectodérmicos primitivos. (A) Curva de supervivencia de los ratones infectados vs control. (E) Mayor replicación viral en los modelos infectados respecto al control (IHQ anti-Hexon). (G) Disminución de la Hialuronidasa en los ratones infectados respecto al control (IHQ anti-Ácido Hialurónico).

La paciente, acudió a urgencias en Junio del 2019 por un mes de evolución de cefalea holocraneal, disnea progresiva, ortopnea y edemas en miembros inferiores. A su llegada a urgencias, hipertensa (183/117 mmHg), taicárdica (110lpm), afebril y con SaO₂ 93% aire ambiente. A la exploración física, signos de insuficiencia cardíaca congestiva (ingurgitación yugular y crepitantes bibasales).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN URGENCIAS:

- **Electrocardiograma:** Taquicardia Sinusal.
- **Análítica de Sangre:** Anemia (Hb 9,2g/dL) normocítica regenerativa (316x10⁹/L reticulocitos) y trombocitopenia (86x10⁹/L plaquetas) junto a hiperbilirrubinemia (Br Total 1,74mg/dL) a expensas de fracción indirecta, LDH elevada (2215 UI/L), fracaso renal agudo (FRA, Cr 2,56mg/dL) previamente no conocido.
- **Radiografía de Tórax:** Cardiomegalia y signos de redistribución vascular.
- **Ionograma en Orina:** Na⁺ 24 mmol/L con fracción de excreción de urea <35% (sugestivo de FRA pre-renal).
- **Ecoscopia Cardíaca:** Hipocinesia global con ventrículo izquierdo dilatado.

Ante la presencia de **Anemia regenerativa, Trombocitopenia y Daño Orgánico** (FRA e insuficiencia cardíaca) uno de los principales diagnósticos diferenciales fue la **Microangiopatía Trombótica**

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ESTUDIO POR APARATOS:

-**Sangre Periférica:** Estudio de anemias con niveles indetectables de Haptoglobina. Test de Coombs negativo, confirmando la etiología hemolítica no autoinmune de la anemia. Frotis de sangre periférica con esquistocitos. Actividad de ADAMTS-13 del 100%.

- **Cardiovascular:** El ecocardiograma mostró una FEVI del 45%. A pesar de ello, el SPECT cardíaco no mostró evidencia de isquemia miocárdica. RM magnética con edema miocárdico. Se realizó un estudio serológico para virus causantes de miocarditis resultando negativo.

- **Renal:** Ecografía reno-vesical sin dilatación de la vía urinaria. Estudio de orina de 24h con leucocituria estéril, hematuria y proteinuria (Cociente Proteínas/Creatinina 1888,9mg/g creatinina) a expensas de Albúmina (Cociente Albúmina/Creatinina 873mg/g creatinina).

- **Autoinmune:** Estudio autoinmune básico (ANA, ENA y ANCA) negativo. Estudio del complemento con niveles descendidos de C3 (81,9 mg/dL) y elevados de Complejo de ataque a la membrana soluble (sC5C9; 364 ng/mL).

- **Coagulación:** Estudio de coagulación básica y trombofilias negativo.

Finalmente, se decidió completar el estudio con una Biopsia Renal con hallazgos compatibles con Microangiopatía trombótica.

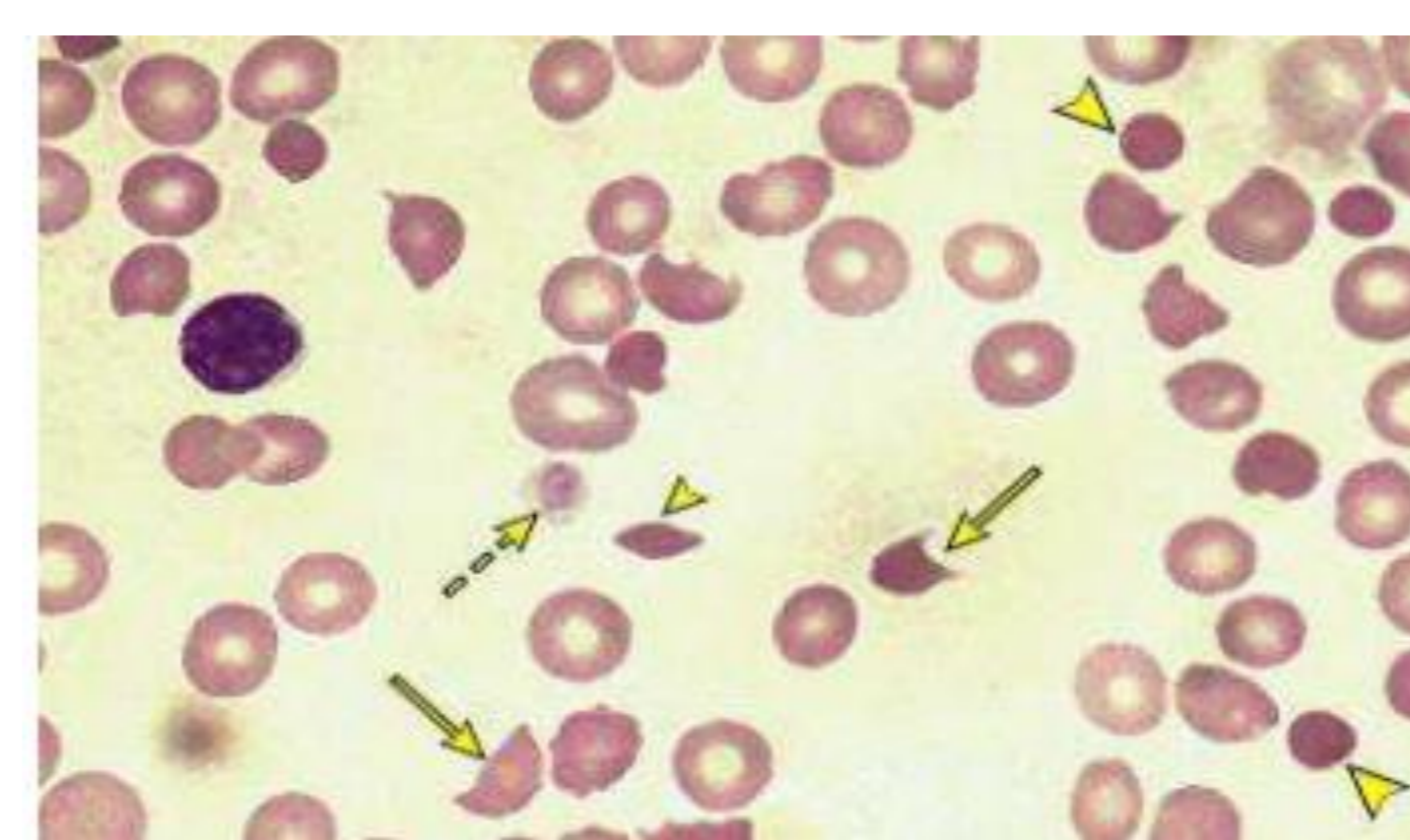


Imagen 1. Frotis de sangre periférica con presencia de Esquistocitos (flechas).

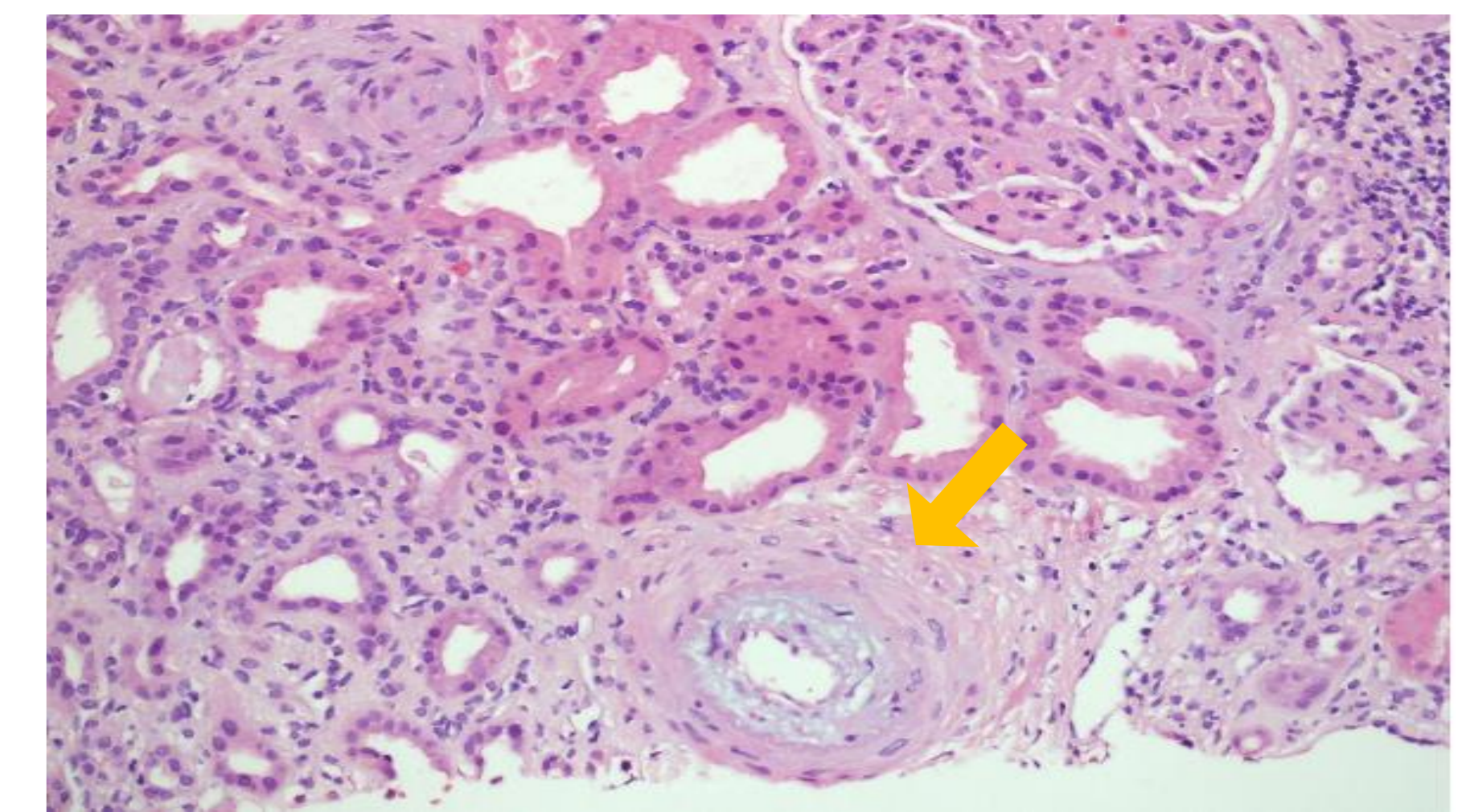


Imagen 2. Biopsia renal de la paciente con la tinción de Hematoxilina-Eosina. Se aprecia hiperplasia intimal en "capas de cebolla" (flecha amarilla) y necrosis fibrinoide en pequeñas arteriolas, compatible con Microangiopatía Trombótica.

TRATAMIENTO:

Como posibles etiologías de la MAT se descartó la causa protrombótica adquirida; por lo que se pensó en la causa farmacológica.

Entre los fármacos que estaba recibiendo la paciente el más asociado a MAT era Gemcitabina.

Ante la persistencia de niveles elevados de Creatinina a pesar del tratamiento de soporte, se inició tratamiento con Eculizumab.

Tras el inicio, la función renal experimentó una mejoría lenta pero progresiva, restando una Cr basal en torno a 1,5 mg/dL.

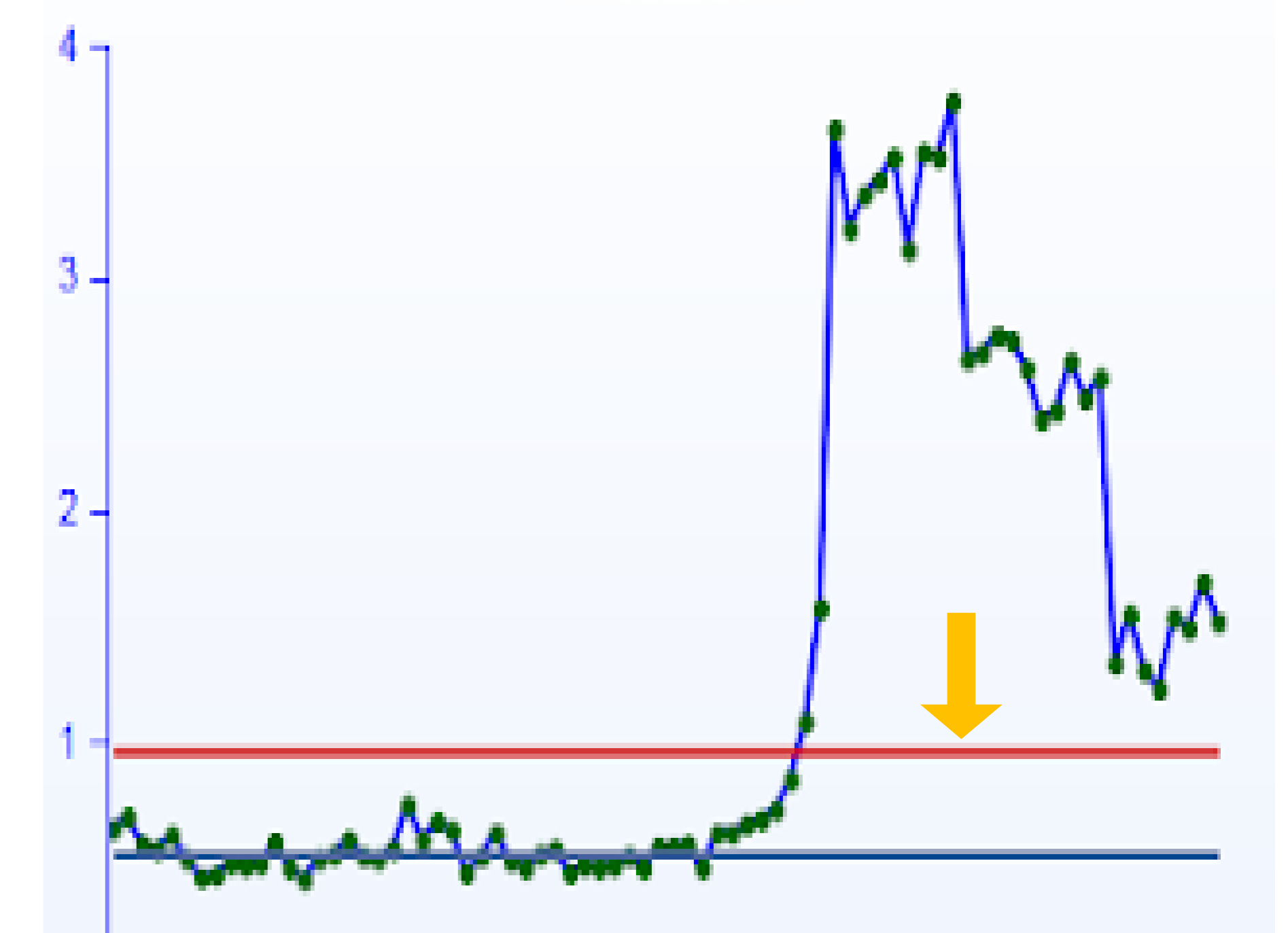


Figura 2. Evolución de la Creatinina (mg/dL) desde el ingreso hasta el momento del alta. Se indica con una flecha el momento de inicio del Eculizumab.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

- Entre los quimioterápicos asociados a MAT se han descrito casos con Cisplatino, Mitomicina-C o Gemcitabina. La MAT asociada a Gemcitabina asocia un pronóstico variable, con una mortalidad estimada del 10-40%. No hay un tratamiento establecido. La suspensión del tratamiento quimioterápico se ha combinado con inmunosupresores, diálisis y/o plasmaféresis. Eculizumab, un anticuerpo monoclonal anti-C5, ha mostrado eficacia en casos refractarios, demostrando que hay una disregulación del complemento asociado.
- **Este caso describe la eficacia de Eculizumab como primer tratamiento de la MAT asociada a Gemcitabina.**

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

1. García-Moure, M; Martínez-Velez, N; Gonzalez-Huarriz, M et al. The oncolytic adenovirus VCN01 promotes anti-tumor effect in primitive neuroectodermal tumor models. Scientific Reports (Nature Research) (2019) 9:14368.
2. Hassane, I, Corinne I-B, Vincent L-V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. Nephrol Dial Trans (2006) Vol 21(11):3038-3045.
3. Maximilien Grall, Francois Provôt, Jean-Philippe Coindre, et al. Efficacy of Eculizumab in Gemcitabine-Induced Thrombotic Microangiopathy: Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. Blood (2016) 128 (22): 136.
4. Krishnappa, V, Gupta, M, Shah, H, et al. The use of eculizumab in gemcitabine induced thrombotic microangiopathy. BMC Nephrol. 2018 Jan 12;19(1):9.