



Nota clínica

Microangiopatía trombótica asociada a tacrolimus en trasplante pulmonar



Juan Pablo Reig Mezquida^{a,*}, Amparo Solé Jover^b, Emilio Ansótegui Barrera^b,
Juan Escrivá Peiró^b, Maria Desamparados Pastor Colom^b y Juan Pastor Guillem^c

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia, España

^b Unidad de Trasplante Pulmonar, Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia, España

^c Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de mayo de 2014

Aceptado el 7 de julio de 2014

On-line el 17 de agosto de 2014

Palabras clave:

Microangiopatía trombótica

Trasplante pulmonar

Tacrolimus

Síndrome hemolítico urémico

R E S U M E N

La microangiopatía trombótica (MAT) es una complicación infrecuente asociada a los anticalcineurínicos en el trasplante pulmonar, independiente de la enfermedad de base de los pacientes trasplantados. Habitualmente se presenta como formas incompletas, lo que dificulta el diagnóstico, que suele ser tardío, provocando irreversibilidad de las lesiones. Es independiente del tiempo de trasplante y en muchos casos existe infección concomitante, lo que tiende a ocultar el diagnóstico. Los casos presentados comparten el agente causal y la presencia de infección concomitante. El tratamiento ha variado en los últimos años, recomendándose la plasmaféresis o, más recientemente, el anticuerpo eculizumab. No obstante, la retirada o cambio del anticalcineurínico causante es la medida más coste-efectiva. La MAT podría tratarse de una entidad infradiagnosticada a tener en cuenta en pacientes trasplantados.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Thrombotic Microangiopathy Associated With Tacrolimus in Lung Transplantation

A B S T R A C T

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a rare complication associated with the use of calcineurin inhibitors in lung transplantation, irrespective of the underlying disease of the graft recipient. It usually occurs in incomplete forms, complicating and delaying diagnosis until damage is already irreversible. It is unrelated to time from transplantation and often presents with concomitant infection, which tends to confound diagnosis. The cases discussed here have a common causative agent and all present with concomitant infection. Treatment recommendations have changed in recent years with the introduction of plasmapheresis or, more recently, the availability of the antibody eculizumab. Notwithstanding, the most cost-effective measure is withdrawal or switching of the calcineurin inhibitor. TMA is an underdiagnosed clinical entity that should be considered in the management of transplantation patients.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Presentación

La microangiopatía trombótica (MAT) asociada al trasplante rara vez presenta las 5 alteraciones clásicas de anemia hemolítica,

lesiones en arteriolas y capilares, trombocitopenia, fiebre y trastornos neurológicos, por lo que la sospecha clínica es crucial para su diagnóstico temprano¹. Hay muchos factores predisponentes al desarrollo de MAT en el paciente trasplantado. Las infecciones y los agentes anticalcineurínicos se han identificado como agentes causales en la mayoría de casos, y la retirada de estos, junto con otras medidas, ha demostrado ser el tratamiento más eficaz^{2,3}. Presentamos 3 casos de MAT asociada a tacrolimus con un proceso infeccioso desencadenante.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpreig@comv.es (J.P. Reig Mezquida).

Tabla 1
Resumen de los cambios en hemoglobina, creatinina y LDH de los 3 casos presentados

	Hb basal	Hb MAT	Hb 1m/post	Esquist. Sp	Creat. basal	Creat MAT	Creat. 1m/post	LDH basal	LDH MAT	LDH 1m/post
Caso 1	12,5 g/dl	7,2 g/dl	9,9 g/dl	Sí (2%)	3,26 mg/dl	7,92 mg/dl	4,93 mg/dl	389 U/l	794 U/l	569 U/l
Caso 2	10,5 g/dl	7,8 g/dl	11 g/dl	Sí	0,82 mg/dl	2,22 mg/dl	1,35 mg/dl	562 U/l	847 U/l	568 U/l
Caso 3	12,1 g/dl	7,0 g/dl	12 g/dl	No	0,73 mg/dl	3,92 mg/dl	0,59 mg/dl	–	–	–

Creat.: creatinina; Esquist. Sp: esquistocitos en sangre periférica; Hb: hemoglobina; LDH: lactato deshidrogenasa; MAT: microangiopatía trombótica; 1m/post: un mes tras el diagnóstico de microangiopatía trombótica.

Caso 1

Un varón de 56 años receptor hacía 6 años de trasplante unipulmonar por enfisema e inmunosupresión inicial con tacrolimus, micofenolato de mofetilo y corticoides, ingresa por una miosistis abscesificada en la pierna derecha por *Noocardia*. Asociaba empeoramiento de la función renal, con cifras de creatinina de 7,92 mg/dl, cuando sus basales eran 3,26 mg/dl. Presentaba anemia con hemoglobina de 7,2 g/dl (basal 12,5 g/dl) y trombocitopenia de 72.000/ μ l. La LDH era de 794 U/l. Se trató con éxito la miositis abscesificada sin mejoría de la función renal, de la anemia ni de la trombocitopenia, y se detectaron esquistocitos en sangre periférica. Ante la sospecha de MAT se realizó aspirado de médula ósea, que mostró predominio de la serie eritroide, con formas fragmentadas que orientaban a anemia microangiopática. Se consideró el tacrolimus como causa probable, por lo que se sustituyó por everolimus. En los controles posteriores las cifras de creatinina pasaron a 5,5 mg/dl en una semana y volvieron a su línea de base en controles sucesivos. Las cifras de plaquetas y de hemoglobina se recuperaron progresivamente (tabla 1).

Caso 2

Una mujer de 61 años receptora de trasplante bipulmonar por fibrosis pulmonar idiopática hacía 6 meses ingresa por neumonía en el lóbulo inferior izquierdo, debilidad y empeoramiento de la función renal, con aumento de la creatinina hasta 2,22 mg/dl, con previas normales. Asociaba anemia de 7,8 g/dl (basal 10,5 g/dl) y trombocitopenia de 68.000/ μ l, por lo que recibió transfusión de plaquetas sin lograr revertirla definitivamente. La inmunosupresión se mantenía en rango alto terapéutico con tacrolimus, micofenolato y corticoides. Durante el ingreso recibió tratamiento antibiótico y antifúngico, con mejoría radiológica, pero persistencia de alteración renal, anemia y LDH de 847 U/l. Una analítica con análisis morfológico reveló la presencia de algún esquistocito muy aislado y se detectaron niveles bajos de haptoglobina, lo que motivó el cambio del anticalcineurínico tacrolimus a everolimus, manteniendo el resto. De manera progresiva la LDH descendió, las plaquetas se normalizaron y las cifras de creatinina pasaron a 1,35 mg/dl en una semana (tabla 1). La hemoglobina se estabilizó en 11,0 g/dl.

Caso 3

Una mujer de 21 años trasplantada bipulmonar por fibrosis quística 4 meses antes e inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato de mofetilo y corticoides, ingresa por síndrome febril y absceso en la zona maxilar inferior. Se aisló *C. glabrata* del absceso, sin causar diseminación hematológica. Destacaba empeoramiento de la creatinina hasta cifras de 3,92 mg/dl (basal 0,73 mg/dl), así como caída del hematocrito hasta 22,6% y trombocitopenia de 18.000/ μ l, por la que padeció epistaxis repetidas y recibió transfusión de plaquetas sin conseguir revertirla definitivamente. Se resolvió el absceso pero analíticamente no presentó mejoría, manteniendo alterada la función renal, trombocitopenia, anemia, febrícula y niveles de

haptoglobina bajos, lo que sugería hemólisis. Se realizó cambio de tacrolimus por everolimus y se aumentó la dosis de corticoides con mejoría progresiva de las cifras de creatinina hasta normalizarse (tabla 1). La hemoglobina aumentó hasta 11,5 mg/dl y las plaquetas pasaron a 145.000/ μ l.

Discusión

El tacrolimus es un metabolito extraído del hongo *Streptomyces tsukubaensis* y es un potente inmunosupresor ampliamente utilizado en trasplante. La MAT asociada a tacrolimus es una complicación rara pero potencialmente fatal en el trasplante de órgano sólido y de médula ósea, cuya incidencia se estima del 1,0–4,7%^{1,3}. El diagnóstico temprano es crucial para mejorar los resultados del tratamiento, pero se ve dificultado por la existencia, en ocasiones, de insuficiencia renal crónica (IRC) previa secundaria a los anticalcineurínicos. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante biopsia renal que demuestre la presencia de trombos en las asas capilares glomerulares. El tratamiento de la MAT secundaria a fármacos no está bien establecido². Las recomendaciones en la literatura se basaban clásicamente en el cambio de la medicación causante por sirolimus, everolimus o ciclosporina. Si el diagnóstico es precoz, actualmente hay disponibles tratamientos eficaces, como el anticuerpo ecilizumab o la plasmaféresis^{3,4}. No existen casos publicados en la literatura española de MAT asociada a tacrolimus en trasplante pulmonar, y son contados en la literatura internacional⁵. No obstante, podría tratarse de una entidad infradiagnosticada, y debe considerarse su diagnóstico en pacientes trasplantados tratados con anticalcineurínicos que presenten deterioro renal y anemia sin causa justificable. Consideramos que se puede obviar la biopsia renal en casos de aparición de esquistocitos en sangre periférica, que asocien niveles de haptoglobina sérica baja.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener.

Agradecimientos

A la doctora Pilar Morales por su apoyo.

Bibliografía

- Radhi M, Carpenter SL. Thrombotic microangiopathies. ISRN Hematol [revista electrónica] 2012; 2012:310596. [consultado 27 Mar 2014]: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410315/>
- Barbour T, Johnson S, Cohny S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:2673–85.
- Nwaba A, MacQuillan G, Adams LA, Garas G, Delriviere L, Augustson B, et al. Tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy in orthotopic liver transplant patients: Case series of four patients. Intern Med J. 2013;43:328–33.
- de Latour RP, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, Coppo P, Fischer AM, Helley D, et al. Successful use of ecilizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. Br J Haematol. 2013;161:279–98.
- Shitrit D, Starobin D, Aravot D, Fink G, Izbicki G, Kramer M. Tacrolimus-induced hemolytic uremic syndrome case presentation in a lung transplant recipient. Transpl Proceed. 2003;35:627–8.