

Anemia y diarrea en mujer de 75 años con glomerulonefritis C3.

Autores: María Montesa Marín¹, Leticia Lluna Pérez², Liria Terrádez Más³, Tamara Malek Marín¹.

1. Servicio Nefrología, Hospital de Sagunto.
2. Servicio Medicina Interna, Hospital de Sagunto.
3. Servicio Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción:

La glomerulopatía C3^{1,2} (GC3) es una entidad clinicopatológica rara y heterogénea, secundaria a la hiperactivación de la vía alterna del complemento, que da lugar al depósito de C3 y sus productos de escisión en los glomérulos, lo que conduce a la inflamación y a una lesión renal progresiva. Se define por los depósitos intensos, aislados o claramente predominantes de C3 en la inmunofluorescencia directa. Según el tipo y localización de los depósitos en la microscopia electrónica se distinguen dos subtipos: la glomerulonefritis C3 y la enfermedad por depósitos densos. Las gammapatías monoclonales se han implicado en la etiopatogenia de la GC3 por lo que hay que descartarlas, especialmente en mayores de 50 años. El tratamiento sigue siendo controvertido, se basa en tratamiento de soporte, bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona y si hay proteinuria >1g/día y/o disminución de la función renal sostenida se recomienda tratamiento inmunosupresor (inicialmente corticoides y micofenolato mofetilo (MMF))³. El tratamiento inmunosupresor predispone a un mayor riesgo de infecciones comunes y oportunistas y de neoplasias, entre otros, así como, los efectos secundarios propios de cada fármaco. El ácido micofenólico (AMF) es generalmente bien tolerado y sus efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y hematológicos (leucopenia, anemia y trombocitopenia). Presentamos el caso de una mujer de 75 años con diagnóstico de glomerulonefritis C3 que al año de iniciar tratamiento inmunosupresor, ingresa por segunda vez por clínica de anemia y diarrea, de mayor gravedad que el ingreso anterior y que motivó la sustitución de MMF por micofenolato sódico (MFS) junto a reducción de dosis equivalente; lo que plantea un reto diagnóstico por las potentes múltiples causas.

Exposición del caso:

Mujer de 75 años que ingresa por anemia normocítica normocrómica sintomática, consistente en disnea de esfuerzo y presíncopes vasovagales junto con diarrea acuosa sin productos patológicos de hasta 10 deposiciones al día, ambos de un mes de evolución. Asocia malestar abdominal intermitente. Niega hematuria macroscópica, vómitos en posos de café o melenas o rectorragia. Pérdida de peso intencionada de 13kg en un año. Talla 160cm, peso inicial 75kg.

Antecedentes personales:

- Hipertensión arterial de 15 años de evolución en tratamiento con valsartan 320mg/día, amlodipino 10mg/día, doxazosina 8mg/día, con buen control.
- Dislipemia en tratamiento con atorvastatina 20mg.

- Diabetes mellitus tipo 2 de 25 años de evolución con Hb1Ac entre 5,6-7%. Sin retinopatía diabética. En tratamiento con empagliflozina 10mg.
- Degeneración macular asociada a la edad, en tratamiento con anti-VEGF.
- Impétigo ampoloso circunscrito a mucosa oral, 2 años sin lesiones.
- Síndrome ansioso depresivo en tratamiento con sertralina 50mg.
- Artrosis, tratada puntualmente con paracetamol, metamizol y tramadol.
- Glomerulonefritis C3. Diagnosticada mediante biopsia renal (figuras 1-2) un año antes a raíz de deterioro de función renal subagudo (aumento de Creatinina de 1mg/dL a 2,3mg/dl en 1 año), proteinuria de 6,3gramos/día y microhematuria, por lo que se inició tratamiento con prednisona 60mg/día con descenso progresivo hasta suspender y MMF, consiguiendo reducción de la proteinuria a <0,5g/día. Por clínica de diarrea y anemia que requirió ingreso se descendió la dosis de MMF y posteriormente se sustituyó por MFS. Dada la mejoría de la diarrea y aumento de hematuria y proteinuria de 8,5g/día se incrementó la dosis a 720mg/12h. Pendiente de resultados del estudio genético del complemento.
- Anemia normocítica normocrómica en tratamiento con epoetina-alfa 6000UI quincenal y hierro oral (suspendido por diarrea), último control Hb 11,5g/dl (2,5 meses antes).
- Histerectomía total y doble anexectomía 25 años antes.

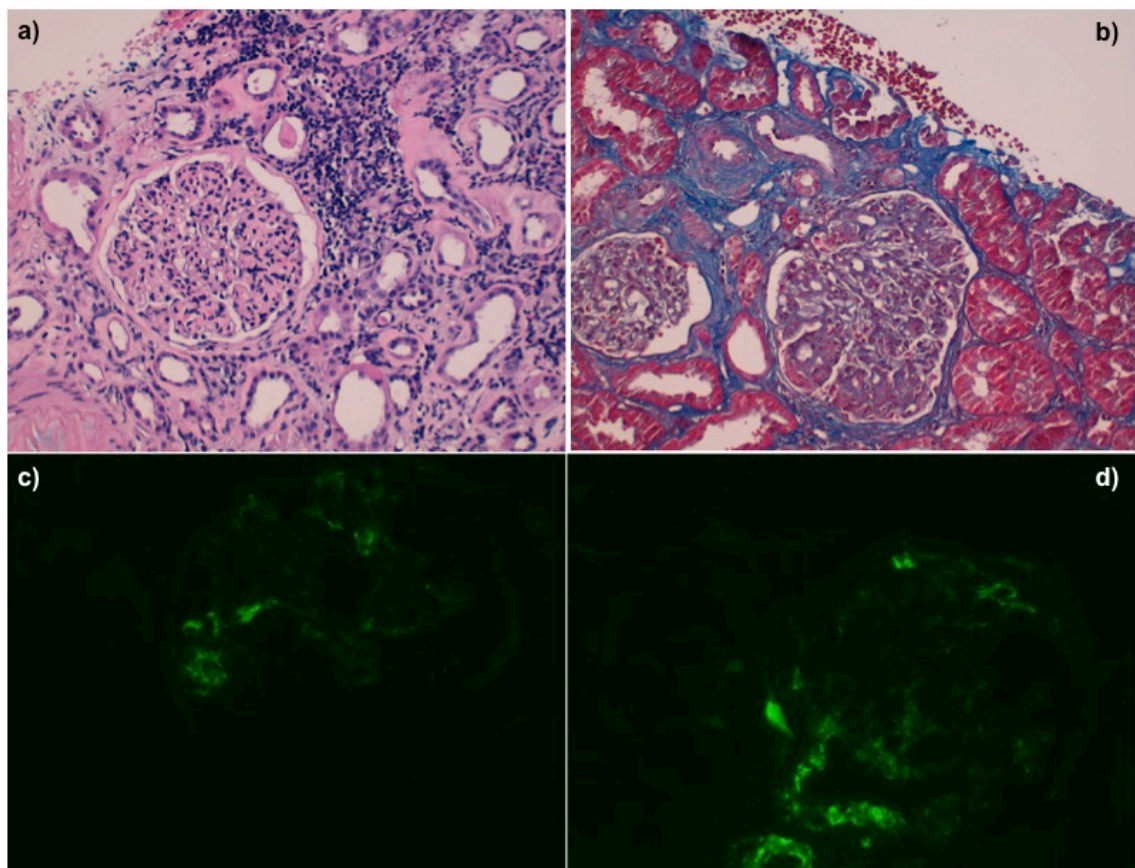


Figura 1. Biopsia renal, microscopía óptica. a) Hematoxilina-Eosina 40x. Se observa incremento de la matriz mesangial y de la celularidad mesangial, con segmentarización, característicos del patrón membranoproliferativo. b) Tricrómico de Masson 40x. Se confirma la expansión del mesangio, descarta trombosis y esclerosis segmentaria, no se observa fibrosis en el glomérulo y escasa fibrosis en el estroma. c) y d) Inmunofluorescencia directa. Se observan depósitos segmentarios granulares para C3 ++, de distribución capilar y mesangial. Se descartaron cadenas Kappa, Lambda e inmunoglobulinas mediante pronasa, desmostrando de nuevo solo depósitos para C3.

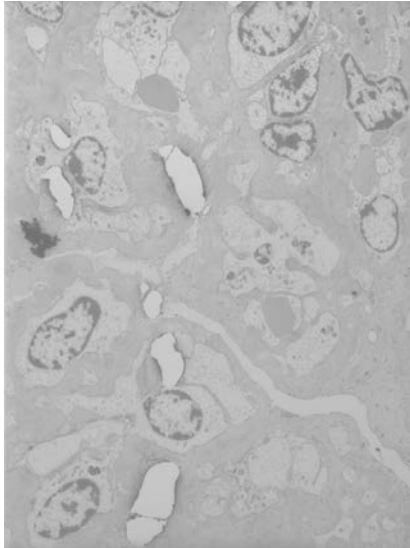


Figura 2. Biopsia renal, microscopía electrónica. Se observan depósitos electrondensos de tipo inmunocomplejos de localización subendotelial.

Antecedentes familiares: padre fallecido por fracaso renal agudo en contexto de sepsis, primo de la rama materna con inicio de hemodiálisis a los 50 años (falleció por demencia con injerto normofuncionante), sobrina trasplantada renal a los 15 años (diagnóstico de LES), no hermanos, 3 hijos sanos, 1 hija con linfoma folicular.

Pruebas complementarias:

- En el análisis destaca: Hb 5,1g/dL, Hematocrito 15,8%, VCM 89fL, HCM 29pg, plaquetas y leucocitos sin alteraciones, ferritina 343ng/ml, IST 46%. Bilirrubina, LDH, TSH, T4L, vitamina b12 y ácido fólico en rango, función renal estable, coagulación sin alteraciones. Proteína C Reactiva negativa, no alteraciones en la batería inmunológica, no discrasias sanguíneas, C3 y C4 no consumido. VIH, VHC, VHB negativos.

- Radiografía de tórax: sin alteraciones.

- Ecografía abdominal: riñones de tamaño, forma y ecogenicidad normal sin litiasis ni hidronefrosis. Hígado, vesícula, vía biliar, páncreas, bazo, vejiga y resto del examen abdominopélvico sin alteraciones.

- PCR SARS-CoV-2: negativo.

- Coprocultivo: Se aísla flora fecal.

- Examen parasitológico (x3): no se observan huevos ni quistes.

- Antígenos en heces Astrovirus, Adenovirus, Rotavirus y Norovirus negativos.

- Clostridium difficile: toxina y antígeno negativo

- Calprotectina: 1.245ug/g peso seco (elevada).

En el diagnóstico diferencial se planteó: gammapatía monoclonal, amiloidosis, síndrome linfoproliferativo, aplasia de células rojas, procesos infecciosos, incluido virales (con hincapié en el citomegalovirus), neoplasia sólida, tumor cacinoide, enfermedad inflamatoria intestinal y celiaquía. Como manejo terapéutico inicial, se retiró el MFS, se transfundió un total de 4 concentrados de hematíes y se aumentó la dosis de eritropoyetina (EPO). Además, se ampliaron pruebas:

TC toraco-abdomino-pélvico		Sin alteraciones
Serologías	VEB	IgG +, IgM -
	VHS 1 + 2	IgG +, IgM -
	VVZ	IgG +, IgM -
	Rubeola	IgG +, IgM -
	Parvovirus B19	IgG +, IgM -
	Parotiditis	IgG -, IgM -
	CMV	IgG +, IgM +
PCR	CMV	Indetectable
Reticulocitos	0,032 x10 ⁹ /L	1,3 % Hematíes
Proteinograma		Normal
Cadenas ligeras K y λ		Ratio 1,55
Electroforesis e inmunofijación en suero y orina		Normal
Bence Jones en orina 24h		Negativo
Ac anti-Eritropoyetina		<0,2 mU/mL

- Morfología Sangre Periférica: Neutrófilos de aspecto normal, microcitos con granulación reforzada, plaquetas sin alteraciones, ligera anisopoiquilocitosis eritrocitaria.

- Aspirado de médula ósea: Médula ósea normocelular. Megacariocitos presentes. Correcta representación y maduración de las tres series hematopoyéticas. Ausencia de displasia significativa. Ausencia blastos.

- Ecocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda ligera con buena función biventricular. Alteración en la relajación diastólica. Esclerosis valvular aórtica. PsAP normal. No derrame pericárdico.

- Registro Holter 24 h: ritmo sinusal con FC medias de 72 lpm. Bloqueo auriculoventricular primer grado + BRD ya conocidos. Algún extrasístole ventricular aislado. No pausas significativas. Máximo RR de 1,4seg.

- Colonoscopia: úlcera de unos 5mm cubierta de fibrina en íleon terminal, se biopsia. Ciego y c. ascendente proximal con úlceras superficiales de pequeño tamaño, cubiertas de fibrina, mucosa de aspecto eritemato-edematoso y granular, se biopsia. Diverticulosis de sigma. Anatomía Patológica: Úlceras superficiales cubiertas de exudado fibrinoso purulento y edema en lámina propia con leve infiltrado linfoplasmocitarido y PMN. No se observan granulomas, microabscesos ni signos de infección por CMV. Hallazgos sugestivos de colitis isquémica. Helicobacter pylori (Ureasa): Negativo

Durante el ingreso, tras la retirada del MFS la paciente presentó mejoría de la clínica diarreica hasta desaparecer por completo así como estabilización de la anemia. Con las diferentes pruebas se fueron descartando diferentes etiologías y, tras comprobar la mejoría en ausencia de tratamiento con MFS y haber descartado razonablemente otras causas, se atribuyó la clínica al fármaco. Al alta hospitalaria: Hb 8.5, Creatinina 1.5 mg/dl, sedimento inactivo, proteinuria 0.5g/g. Durante el seguimiento en consultas externas, la paciente permaneció sin nuevos episodios de diarrea, aumentó unos 8 kg de peso y se confirmó mejoría paulatina de la anemia que permitió descender las dosis de eritropoyetina progresivamente. En caso de eventual reintroducción de AMF se haría con seguimiento estrecho y monitorización de niveles.

Discusión:

El MMF es el éster 2-morfolinoetílico del AMF. El AMF es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa (IMPDH); que inhibe la síntesis de novo del nucleótido guanósina. Mientras que los linfocitos T y B dependen de la síntesis de purinas para su proliferación, otros tipos celulares pueden utilizar mecanismos alternativos de recuperación de las purinas para mantener su tasa de proliferación, por lo que el AMF tiene efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células^{4,5}. Existen 2 formas galénicas diferentes: como éster, MMF, y como sal sódica, el MFS. La formulación sódica, con absorción intestinal y no gástrica, se diseñó para mejorar la tolerancia gástrica⁶. En general es un fármaco bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales y las hematológicas.

Los efectos secundarios gastrointestinales (45% de pacientes) pueden extenderse a lo largo de todo el tracto digestivo. Principalmente encontramos síntomas leves y moderados, como náuseas, molestias abdominales, pérdida de apetito, diarrea; pero también pueden ser graves como diarrea severa, ulceraciones, hemorragias y perforaciones del tracto gastrointestinal^{7, 8, 9}. El mecanismo de daño en la mucosa gastrointestinal no es claro, están descritas la toxicidad intestinal directa del éster de mofetilo (hidroxietilmorfolina), el efecto antiproliferativo del AMF sistémico o local (inhibición de la IMPDH), gastroenteritis infecciosa oportunista, modulación de la respuesta inmune local, toxicidad local del ácido glucurónico de acil-micofenólico y toxicidad combinada con inhibidores de la calcineurina^{6, 10, 11, 12}.

Selbst MK et al definieron los cambios histológicos de biopsias colónicas realizadas en pacientes en tratamiento con MMF que se sometieron a una biopsia de colon por síntomas gastrointestinales¹³. Observaron cambios similares a enfermedad inflamatoria intestinal en 28% de pacientes; similares a enfermedad de injerto contra huésped, en 19%; similares a isquemia, en 3% y similares a colitis autolimitada, en 16%. Según la gravedad, estas manifestaciones pueden ser manejadas mediante el uso de protectores de la mucosa gástrica, junto a reducción de la dosis o suspensión del AMF^{10, 14}.

Otro efecto secundario muy frecuente del AMF es la anemia. Aunque se desconoce el mecanismo, se asocia con cierta supresión medular¹⁵, se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura¹⁶. Esta supresión se resuelve con la reducción de dosis o suspensión del fármaco. Pile T et al, estudiaron el efecto del AMF sobre la eritropoyesis in vitro, encontraron como probable mecanismo de acción de anemia la inhibición de la actividad de IMPDH en las células eritroides¹⁷. Ciertos polimorfismos de un solo nucleótido, pueden desempeñar un papel en el riesgo de toxicidad hematológica relacionada con el micofenolato¹⁸. Además, ante una anemia inexplicada en pacientes tratados con EPO y tras descartar las causas más comunes de resistencia, debe sospecharse una aplasia pura de células rojas inducida por EPO e investigar la presencia de anticuerpos anti-EPO¹⁹. Aunque la incidencia sigue siendo extremadamente baja, el riesgo más elevado se encuentra asociado con la EPO-alfa.

El presente caso cursaba con un estado inflamatorio secundario al intenso cuadro gastrointestinal que, añadido a cierta supresión medular causada por el MFS y a la anemia secundaria a insuficiencia renal en tratamiento con dosis bajas de eritropoyetina de vida media corta, contribuyó a una resistencia a su acción.

En la práctica clínica habitual, los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores suelen ocurrir en situaciones de mayor carga de inmunosupresión total y con un mayor número de fármacos, como es el caso de los trasplantados de órgano sólido.

Además, los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, son más vulnerables a infecciones de mayor gravedad y a infecciones oportunistas²⁰. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión. Cabe destacar que hay pacientes con mayor susceptibilidad, como son los pacientes de edad avanzada, que pueden tener mayor riesgo de acontecimientos. La infección o reactivación por CMV puede cursar con un cuadro similar al descrito, con diarrea grave que produce úlceras intestinales así como con citopenias. Precisamente la infección por CMV es frecuente cuando la inmunosupresión es por AMF²¹, por ello en la biopsia de colon se buscaron cambios citopáticos por CMV²², además la carga viral fue indetectable.

Este caso ilustra un efecto de toxicidad farmacológica por AMF de notable gravedad. Queda reflejada la importancia de vigilar los posibles acontecimientos adversos que pueden ser derivadas de los tratamientos que administramos para ajustar la dosis o modificar tratamientos. Así como descartar según clínica y gravedad, otras causas potenciales y que podrían conllevar un manejo distinto. Con otros inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina, se utiliza ampliamente la monitorización farmacológica de los niveles para ajustar la dosis, no obstante, la utilidad de la monitorización de los niveles de AMF sigue siendo tema de debate. Esto es debido a que no se han encontrado beneficios clínicos en los diferentes ensayos realizados con la monitorización terapéutica de AMF, aunque ante situaciones de sospecha de toxicidad podría tener un papel, como es la del caso descrito. En cambio, cada vez existe más evidencia que demuestra que los resultados clínicos son superiores cuando se utiliza el ajuste de dosis mediante la intervención de concentración objetivo terapéutica, entre ellos para el MMF. Esta forma de monitorización adopta conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos y utiliza la idea de un efecto y una concentración objetivo asociada para tomar decisiones racionales sobre dosis de manera individualizada^{23, 24, 25}.

Conclusiones:

Las complicaciones gastrointestinales y hematológicas con MMF son frecuentes y han de tenerse en mente para ajustar tratamiento ante signos de toxicidad. Los efectos adversos graves son menos frecuentes y cuando ocurren pueden requerir amplio diagnóstico diferencial de exclusión. Probablemente, en el futuro, la monitorización en caso de reintroducción del fármaco y, cuando sea necesario, las modificaciones farmacológicas de MMF podrían conducir a una mayor reducción de los efectos adversos con una eficacia igual o incluso mayor.

Bibliografía:

1. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy: understanding a rare complement driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15: 129-143.
2. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Cavero T, Praga M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron* 2020; 144(6):272-280
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
4. Staatz CR, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 13-58.
5. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005; 14 Suppl 1: s2-s8.
6. Sanchez-Fructuoso AI. Revisión de un nuevo inmunosupresor: micofenolato sódico con cubierta entérica (Myfortic). *Nefrología* 2005; 25(3): 234-242
7. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2005;18:643-650.
8. Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2440-2448
9. Hauser G, Bubic I, Vlahovic-Palcevski V, Spanjol J, Stimac D. Mycophenolate mofetil induced severe, life threatening lower gastrointestinal bleeding. *Nefrología (Madr.)*. 2013; 33(1):146-147.
10. Arns W. Noninfectious gastrointestinal (GI) complications of mycophenolic acid therapy: a consequence of local GI toxicity? *Transplant Proc* 2007;39:88-93.
11. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf* 2001;24:645-63.
12. Tagboto S, Akhtar F. Steatorrhoea complicating post- infectious diarrhoea in a renal transplant patient on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 182-184.
13. Selbst MK, Ahrens WA, Robert ME, Friedman A, Proctor DD, Jain D. Spectrum of histologic changes in colonic biopsies in patients treated with mycophenolate mofetil. *Mod Pathol* 2009; 22: 737-743 .
14. Bunnapradist S, Ambühl PM. Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. *Clin Transplant* 2008; 22: 815-21.
15. Moreso F, Alegre R, Ariceta G, et al; Grupo de trabajo del proyecto Prometeo. Tratamiento de la anemia postrasplante renal. *Nefrología.* 2021, 2(2):1-24.
16. Engelen W, Verpooten GA, Van der Planken M, et al. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. *Clin Nephrol* 2003; 60:119.
17. Pile T, Kieswich J, Harwood S, Yaqoob MM. A possible explanation for anemia in patients treated with mycophenolic acid. *Transplantation* 2011; Dec 27;92(12):1316-1321.

18. Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, et al; DeKAF investigators. Genetic determinants of mycophenolate-related anemia and leukopenia after transplantation. *Transplantation* 2011; Feb 15;91(3):309-16.
19. Peces R. Aplasia pura de células rojas y anticuerpos anti-eritropoyetina: surgen nuevas evidencias pero persisten las dudas. *Nefrología* 2003. 23(4): 295-297.
20. Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J. Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica* 2007; 25(2):143-154.
21. Delgado O, Gascó J, Sánchez A, Cervera M, Munar MA. La enfermedad por citomegalovirus en el trasplante renal. *Farm Hosp* 2000;24(5):296-303.
22. Cofán F, Alonso A, Díaz JM, Errastid P, Fijo J, et al; Grupo de trabajo del proyecto Prometeo. Enfermedad por citomegalovirus: efectos directos e indirectos. *Nefrología* 2012; 3(1): 1-27
23. Holford N, Ma G, Metz D. TDM is dead. Long live TCI! *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Feb;88(4):1406-1413.
24. Metz DK, Holford N, Kausman JY, et al. Optimizing Mycophenolic Acid Exposure in Kidney Transplant Recipients: Time for Target Concentration Intervention. *Transplantation*. 2019 Oct;103(10):2012-2030.
25. Ehren R, Schijvens AM, Hackl A, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in pediatric patients: novel techniques and current opinion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021 Feb;17(2):201-213.