



CASOS CLÍNICOS

Insuficiencia renal aguda secundaria a enfermedad veno-oclusiva hepática en un paciente con trasplante de médula ósea

F. J. Borrego, G. Viedma, P. Pérez del Barrio, J. M. Gil, C. de Santis-Scoccia*, J. M. Ramírez Huerta*, A. Alcalá* y V. Pérez Bañasco

Servicio de Nefrología y *Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario de Jaén. Hospital Universitario Médico-Quirúrgico.

RESUMEN

La incidencia de insuficiencia renal aguda es frecuente en el trasplante de médula ósea con frecuencias que alcanzan 25-30% en algunos trabajos. Entre las causas de insuficiencia renal aguda está la enfermedad veno-oclusiva hepática, entidad con alta mortalidad y con tratamientos en discusión. Presentamos un caso de enfermedad veno-oclusiva hepática con insuficiencia renal aguda y con evolución desfavorable. Se revisa esta patología centrándose en los criterios diagnósticos, las formas de presentación, las medidas preventivas y tratamientos ensayados.

Palabras clave: Insuficiencia renal aguda. Trasplante de médula ósea. Enfermedad veno-oclusiva hepática.

ACUTE RENAL FAILURE SECONDARY TO HEPATIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE IN A BONE MARROW TRANSPLANT PATIENT

SUMMARY

Acute renal failure following bone marrow transplantation is a frequent complication with an incidence ranging 15-30% and with high rates of morbidity and mortality. Numerous potential etiologies can be implicated as chemotherapy regimen, use of nephrotoxic antibiotics, sepsis-induced damage, cyclosporine toxicity and other specific pathologies as graft-v-host disease or veno-occlusive disease of the liver. We report the case of a 41-year-old man who underwent autologous peripheral blood stem cell transplantation and developed an acute renal failure secondary to a fatal veno-occlusive disease of the liver. Incidence, potential predisposing factors, outcome and possibilities of treatment are reviewed.

Key words: Acute renal failure. Peripheral blood stem cell transplantation. Hepatic veno-occlusive disease.

Recibido: 26-VI-2002.
En versión definitiva: 1-IV-2003.
Aceptado: 1-IV-2003.

Correspondencia: Dr. D. Francisco José Borrego Utiel
Ronda de la Misericordia 75
23009 Jaén

INTRODUCCIÓN

El trasplante de médula ósea (TMO) constituye hoy en día una modalidad básica de tratamiento para un número creciente de patologías hematológicas. La experiencia alcanzada y la homogeneización de los protocolos está permitiendo que esta técnica se extienda fuera de unidades de hematología altamente especializadas y se implante en hospitales generales. La afectación renal en estos pacientes es frecuente (15-30%), por etiologías no habituales en otros campos de la Nefrología¹⁻³ y en el 80% de los casos durante el primer mes postrasplante⁴⁻⁶.

Dentro de las etiologías posibles de la insuficiencia renal aguda (IRA) en el TMO la más temida es la enfermedad veno-oclusiva hepática (EVO) por su alta mortalidad y por no disponer de un tratamiento contrastado^{3,7}. Presentamos un caso de EVO grave y revisamos los criterios diagnósticos y posibilidades terapéuticas.

CASO CLÍNICO

Varón de 41 años diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda de células B y sometido a trasplante medular autólogo de células progenitoras («stem-cell») de sangre periférica. Recibió quimioterapia de inducción con vincristina, daunorrubicina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, prednisona y triple intratecal (metotrexate, ARA-C e hidrocortisona), tras lo que mostró en un aspirado medular del día 14 persistencia de un 78% de blastos. Se realizaron tres ciclos de consolidación-intensificación y se progra-

mó para realización del autotrasplante. Tras la aféresis de células madre periféricas fue sometido a un régimen de acondicionamiento (busulfán y ciclofosfamida), para posteriormente infundir dichas células. Como medidas de apoyo se realizaron expansión de volumen, alcalinización con bicarbonato sódico y se administraron allopurinol, fenitoína, itraconazol, ciprofloxacino, aciclovir y trimetoprim-sulfametoxazol.

La evolución inicial fue buena con viabilidad de las células infundidas de un 90% acompañándose de un buen estado general del paciente. En el día +5 el paciente comenzó con fiebre elevada por lo que se suspendió ciprofloxacino y se inició cefepime y teicoplanina. En el día +6 se descubrió en analítica datos de colostasis (tabla I), observándose días más tarde ictericia y coluria, hepatomegalia dolorosa de 2 cm, edemas maleolares y pretibiales. Al persistir la fiebre y ser los hemocultivos negativos se añadió al tratamiento antibiótico anfotericina B complejo lipídico (300 mg/día) el día +9.

En las figuras 1 y 2 se muestran las evoluciones del peso corporal y de la diuresis, que muestra un incremento progresivo del peso. El balance de líquidos se volvió muy positivo entre los días +7 y +13, con una ganancia de peso de 8 kg en el día +20, un 12% del peso inicial (fig. 1). La creatinina se mantuvo normal con un incremento progresivo de urea, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina (tabla I). Debido a la fiebre intermitente el día +20 se introdujeron meropenem, vancomicina y amikacina, manteniendo el trimetoprim-sulfametoxazol y la anfotericina B complejo-lipídico. En los días +19 a +22 la diuresis descendió de nuevo acompañándose de crepitantes bilaterales en la aus-

Tabla I. Evolución analítica de la función hepática, renal y hematológica del paciente (días desde el trasplante de médula ósea)

	-1	+2	+6	+9	+13	+20	+23	+27	+30	+35	+37	+41	+44
Urea (mg/dl)	29	40	60	65	90	80	162	80	99	117	171	314	359
Creatinina (mg/dl)	1,01	0,70	0,78	0,86	0,80	0,90	1,40	1,10	1,40	1,90	2,20	3,10	2,40
Fosf. Alcalina (UI/l)	229	213	258	260	293	570	613	1.272	1.536	1.829	1.421	1.056	1.172
GOT (UI/l)	12	11	12	8	7	19	92	45	35	252	150	31	32
GPT (UI/l)	19	14	23	13	14	14	57	25	17	51	33	4	3
GGT (UI/l)	126	120	291	258	296	576	565	865	950	837	670	585	730
LDH (UI/l)	313	298		265	265	255	480			404	314	436	864
Bilirrub. total (mg/dl)	0,62	0,48	1,84	2,56	1,51	3,7	6,62	6,02	4,56	14,24	22,51	36,37	42
Bilirrub. directa (mg/dl)	0,09	0,14	1,24	1,79	0,95	3,04	5,71	5,04	3,50	12,18	21,3	30,56	35
Hb (g/dl)	8,4	9,1	8,1	8,9	8,8	8,4	7,3	7,3	8,1	7,1	8,8	8,8	7,8
Hto (%)	23,6	25,2	22,2	24,3	25	24	21,3	21,2	24,1	21,2	25,7	25	21,8
Plaquetas (x 1.000)	164	83	4	7	12	7	5	16	7	7	5	10	33
Leucocitos	2.860	3.780	5.000	2.700	5.360	4.010	4.100	1.590	2.540	2.750	2.920	2.430	10.800
Protrombina (%)	104	105	101	100	93	105	85	94	74	65	48	50	54
Cefalina (seg)	28	27	26	28	25	34	48	41	40	53	57	55	53
Fibrinógeno (g/l)	2,2	2,5	3,6	7,5	8,7	6,7	7,9	5,6	2,9	32	2,9	1,6	0,5
AT-III (%)		23					57	92		26	63	54	126

cultación pulmonar. Se introdujo furosemida a 40 mg/8 horas y dopamina a 2 microg/kg/min con incremento posterior a 6 microgramos/kg/min por hipotensión, logrando un incremento de la diuresis y un balance negativo de más de 2,5 kg/día lo que permitió retirar la dopamina (figs. 1 y 2). La función renal se deterioró rápidamente a partir del día +29, coincidiendo con la presencia de una neumonía, con una nueva caída de la diuresis. De nuevo se reinició la dopamina a 1,5-3,5 microg/kg/min con un nuevo ascenso de la diuresis (fig. 2). La analítica de orina fue anodina. El día +36 se realizó una ecografía-doppler abdominal en el que se objetivó una inversión del flujo sanguíneo de la vena porta.

No se consideró oportuno realizar hemodiálisis por la ausencia de alteraciones metabólicas severas, por mantener balances negativos y por el peligro de incrementar el sangrado ya existente por mucosas. Ante las pocas posibilidades de actuación terapéutica se inició en el día +41 dinitrato de isosorbide en parches transdérmicos de 15 mg y en el día +42 N-aceilcisteína primero a 50 mg/kg/día y al día siguiente a 75 mg/kg/día, pese a lo cual el paciente falleció.

DISCUSIÓN

La aproximación del nefrólogo ante una IRA en el TMO no debe ser simplista y requiere un conocimiento de la patología específica que puede acontecer. Son pacientes con catéteres venosos, expuestos a multitud de fármacos nefrotóxicos y con frecuentes episodios sépticos, lo que explica que con frecuencia la etiología sea multifactorial^{6,8}. Pero sin duda la entidad más temida es la EVO, cuya incidencia ha descendido a lo largo del tiempo, desde

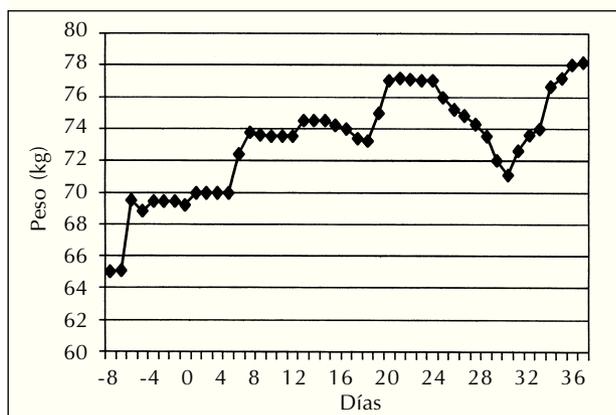


Fig. 1.—Evolución del peso corporal del paciente tras el trasplante de médula ósea.

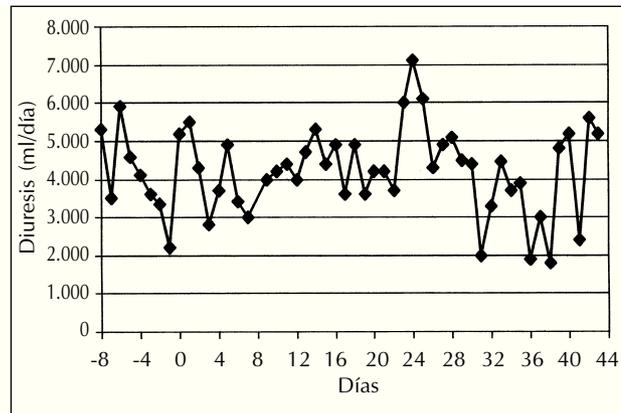


Fig. 2.—Evolución de la diuresis tras el trasplante de médula ósea. En los días 22-23 y 30-44 se añadió dopamina para recuperar diuresis adecuadas.

el 54% de las series iniciales⁹ o del 15-21% en series posteriores^{4,10,11} hasta el 5,3% en la actualidad o el 3,1% en los TMO autólogos¹².

La etiopatogenia de la EVO es desconocida. La lesión básica es el daño endotelial de las vénulas hepáticas con trombosis, necrosis hepatocitaria, depósito de colágeno y reticulina, oclusión de las venas hepáticas centrales y aparición de hipertensión portal³. Las lesiones renales son propias de un daño isquémico: hay necrosis coagulativa de células tubulares, descamación del ribete en cepillo y/o vesículas en la membrana basal tubular⁵. A veces se observan aislados trombos de fibrina en los capilares glomerulares o en pequeñas arterias y arteriolas⁵. Varios factores de riesgo se han señalado para el desarrollo de EVO: el trasplante alogénico, edad superior a 25 años, hipertransaminasemia o enfermedad hepática previa a la terapia citorrreductora, dosis y régimen de quimioterapia de acondicionamiento, dosis de irradiación corporal total administrada y la fiebre persistente o sepsis durante la terapia citorrreductora^{9,11,12}. En nuestro caso el paciente presentaba hipertransaminasemia antes del TMO y había recibido busulfán y ciclofosfamida, régimen que en algunas series se señala que eleva la incidencia de EVO del 8 al 32%⁹.

El diagnóstico de EVO es clínico, no siendo preciso ni posible habitualmente la realización de biopsia renal o hepática, dada la trombopenia y los severos trastornos de coagulación. McDonald^{9,11} asentó su diagnóstico en la presencia de 2 de los siguientes criterios: hiperbilirrubinemia superior a 2 mg/dl, hepatomegalia dolorosa y ganancia de peso superior al 5% o ascitis. La ecografía abdominal es de poca ayuda. El doppler descubre un incremento de la resistencia arterial, reducción del tamaño de

la vena hepática y disminución del flujo sanguíneo portal, siendo el hallazgo más específico aunque tardío la inversión del flujo portal¹³. En nuestro caso las ecografías fueron inespecíficas salvo la última que demostró la inversión del flujo portal, si bien de forma muy tardía. Yoshimoto encuentra de forma precoz, incluso antes de reunir criterios clínicos de EVO, inversión del flujo en las ramas segmentarias de la vena porta con flujo normal en el tronco principal, lo que permitiría emitir ya un diagnóstico de sospecha¹⁴.

La clínica de la EVO se caracteriza por un manejo inadecuado de líquidos, con ganancia de peso del 5-12%, edema periférico, ascitis y derrame pleural, a lo que se suma la ictericia^{5,15}, con hiperbilirrubinemias que pueden llegar a los 50 mg/dl^{9,15}. En algunos casos de TMO hemos observado ganancias de peso notables, con mínimas alteraciones de la función renal, sin acompañarse de alteraciones hepáticas claras y sin poderlas atribuir tampoco a disfunción cardíaca, lo que traduciría grados variables de severidad de EVO según algunos autores^{9,10,12}. En la forma más leve (8-23% de los casos) no hay daño hepático evidente, no es preciso medicación de apoyo y los signos y síntomas son reversibles. La forma moderada (48-65%) cursa con daño hepático evidente, requiere restricción líquida y de sodio, diuréticos y analgésicos, y logra resolverse sin daño residual. La forma más grave (28%) cursa con afectación hepática grave, con signos y alteraciones analíticas que se resuelven más allá de los 100 días del TMO o con fallecimiento del paciente. Dicha gradación se correlaciona con la frecuencia y severidad de la afectación renal y con la mortalidad: la IRA está presente en el 81% de las formas severas, con una mortalidad del 66-100%, frente a sólo un 38% con IRA y mortalidad del 18,7% en las formas más leves^{10,12}.

El tratamiento se fundamenta en la restricción de sodio y líquidos, diuréticos de asa y el mantener una adecuada perfusión renal y orgánica. La dopamina logra incrementar el volumen de diuresis, como en nuestro caso, si bien no mejora la evolución analítica. La hemodiálisis suele reservarse para los casos sin diuresis suficiente y con anasarca o insuficiencia cardíaca, a pesar de no existir deterioro analítico importante^{4,5}. La necesidad de hemodiálisis conlleva un peor pronóstico elevando la mortalidad hasta el 84% frente al 37% cuando hay insuficiencia renal sin diálisis o al 17% cuando no hay fallo renal⁵.

Dado que existe un proceso trombótico de base se ha ensayado el uso de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular de manera preventiva con resultados poco concluyentes, si bien no parecen incrementar las complicaciones hemorrági-

cas^{16,17}. La pentoxifilina redujo la incidencia de insuficiencia renal en un estudio comparativo con controles históricos, del 65% al 3% y de EVO del 65% al 10%¹⁸, aunque en otro estudio menor no se confirmó tal efecto¹⁹. En un paciente pediátrico se emplearon con éxito parches de nitroglicerina como donante de óxido nítrico²⁰, si bien en nuestro caso no tuvo efecto alguno. Ringdén²¹ administró N-acetilcisteína a dosis de 100-150 mg/kg/día en tres casos de EVO con buena evolución, uno de ellos con criterios de gravedad, si bien dos de ellos también recibieron heparina no fraccionada y alteplasa en uno de ellos, debiendo retirar ésta última por importantes hemorragias. En nuestro caso la N-acetilcisteína no fue de utilidad si bien la empleamos a dosis menores y de manera más tardía. Sin duda la medida más esperanzadora es el defibrotide utilizado por Chopra²², en un estudio no aleatorizado sobre 40 pacientes con formas graves de EVO. Con defibrotide se logró disminuir las cifras de bilirrubina y mejorar los signos de disfunción orgánica en un 55% de ellos, con una supervivencia final del 43% de los pacientes y del 36% para aquéllos con criterios de peor pronóstico, sin efectos colaterales significativos²². Nosotros intentamos conseguir sin éxito dicha medicación.

En definitiva, la presencia de afectación renal en un paciente con TMO obliga a realizar un enfoque amplio y con conocimiento de las patologías específicas que pueden estar presentes, para que no sea un abordaje demasiado superficial. Es importante tener en cuenta alteraciones mínimas de la función renal si se acompaña de ganancia de peso evidente y considerar que esta situación puede ser el inicio de una EVO. El tratamiento es de momento de apoyo, si bien medidas como el defibrotide pueden suponer un tratamiento eficaz si es posible conseguirlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pulla BH, Barri YM, Anaissie E: Acute renal failure following bone marrow transplantation. *Renal Failure* 20 (3): 421-435, 1998.
2. Zager Richard A: Acute renal failure syndromes after bone marrow transplantation. *Adv Nephrol* 27: 263-280, 1998.
3. Richardson P y Guinan E: Hepatic veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol* 106: 57-68, 2001.
4. Gruss E, Bernis C, Tomás JF, García-Cantón C, Figuera A, Motellón JL, Paraíso V, Traver JA, Fernández-Rañada JM: Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *Am J Nephrol* 15: 473-379, 1995.
5. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Garmelin LM, Stewart P, Thomas ED: Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 252 patients. *Am J Kidney Dis* XIII (3): 210-216, 1989.

6. Herget-Rosenthal S, Uppenkamp M, Beelen D, Kohl D, Kribben A: Renal complications of high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. *Nephron* 84: 136-141, 2000.
7. Pegram AA, Kennedy LD: Prevention and treatment of veno-occlusive disease. *Ann Pharmacother* 35: 935-42, 2001.
8. Zager Richard A: Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 46: 1443-1458, 1994.
9. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LLD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA: Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *An Internal Med* 118: 255-267, 1993.
10. Moscardó F, Sanz GF, De la Rubia J, Jiménez C, Saavedra S, Regadera A, Adreu R, García I, Plumé G, Martínez J, Martín G, Jarque I, Sanz MA: Marked reduction in the incidence of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with CD34+ positive selection. *Bone Marrow Transplant* 27: 983-988, 2001.
11. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED: Veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology* 4 (1): 116-122, 1984.
12. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF y cols.: Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European group for blood and marrow transplantation. *Blood* 92 (10): 3599-3604, 1998.
13. McCarville MB, Hoffer FA, Howard SC, Golubeva O, Kauffman WM: Hepatic veno-occlusive disease in children undergoing bone-marrow transplantation: usefulness of sonographic findings. *Pediatr Radiol* 31 (2): 102-5, 2001.
14. Yoshimoto K, Yasuhiji K, Ijuin H, Ono N, Hashiguchi M, Imamura R, Ogata H, Okamura T, Sata M, Hashimoto H: Colour doppler ultrasonography of a segmental branch of the portal vein is useful for early diagnosis and monitoring of the therapeutic course of veno-occlusive disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematology* 115: 945-948, 2001.
15. Brugieres L, Hartmann O, Benhamou E, Zafrant ES, Caillaud JM, Patte C, Kalifa C, Flamant F, Lemerle J: Veno-occlusive disease of the liver following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in children with solid tumors: incidence, clinical course and outcome. *Bone Marrow Transplantation* 3: 53-58, 1988.
16. Simon M, Hahn T, Ford LA, Anderson B, Swinnich D, Baer MR, Bambach B, Bernstein SH, Bernstein ZP, Czuczman MS, Slack JL, Wetzler M, Herzig G, Schirber J, McCarthy PL: Retrospective multivariate analysis of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: possible beneficial use of low molecular weight heparin. *Bone Marrow Transplant* 27: 627-633, 2001.
17. Attal M, Huguet R, Fubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, Voigt JJ, Brousset P, Selves J, Mulier C, Pris J, Laurent G: Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood* 79 (11): 2834-2840, 1992.
18. Bianco JA, Appelbaum FR, Neumunaitis J, Almgren J, Andrews F, Kettner P, Shields A, Singer JW: Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 78 (5): 1205-11, 1991.
19. Kalhs P, Lechner K, Stockschläder M, Krüger W, Peters S, Zander A: Pentoxifylline did not prevent transplant-related toxicity in 31 consecutive allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood* 80 (10): 2683-2691, 1992.
20. Kajiume T, Yoshimi S, Nagita A, Kobayashi K, Kataoka N: Application of nitric oxide for a case of veno-occlusive disease after peripheral blood stem cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 17 (7): 601-604, 2000.
21. Ringden O, Remberger M, Lehmann S, Hentschke P, Mattsson J, Klaesson S, Aschan J: N-acetylcysteine for hepatic veno-occlusive disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25 (9): 993-996, 2000.
22. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, Newmeister P, Finazzi G, Iacobeli M, Browyer K, Prentice HG, Barbui T: Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematology* 111 (4): 1122-9, 2000.