

# Síndrome hemolítico urémico como forma de presentación de cáncer de próstata diseminado

## Advanced prostate cancer presented with hemolytic uremic syndrome

Sr. Director:

El 90% de los casos de síndrome hemolítico urémico (SHU) se producen por Shiga-toxina entero-cólica (STEC) de alimentos contaminados (SHU típico), por activación de la vía clásica del complemento<sup>1</sup>. Están descritas las microangiopatías trombóticas (MAT) secundarias a fármacos, enfermedades autoinmunes y neoplasias, debidas a mecanismos relacionados con la vía alterna del complemento<sup>2-5</sup>.

Presentamos 3 casos de neoplasia de próstata avanzada, acontecidos en nuestro hospital, cuya forma de presentación fue MAT/SHU severo, que tuvieron buena evolución con el tratamiento (soporte, plasmaféresis y hemodiálisis).

Varón de 63 años, sin antecedentes de nefropatía atendido en urgencias por malestar general y oliguria, sin clínica gastrointestinal ni fiebre. La anamnesis general y la exploración física anodinas, presentó IRA (pCr: 6,2 mg/dl), anemia (Hb: 7,6 g/dl) y trombocitopenia (plaquetas:  $49 \times 10^9/l$ ); LDH elevada (1.281 U/l), reticulocitosis, haptoglobina indetectable y esquistocitosis. En la orina hematíes dismórficos, leucocituria y proteinuria (<1 g/24 h); además una ecografía sin uropatía obstructiva. A las 24 h empeoró la función renal, los marcadores de autoinmunidad resultaron normales, la prueba de Coombs directa negativa y actividad de ADAMTS13 normal (56,9%), no se analizaron las heces por ausencia de clínica. Fue diagnosticado de MAT/SHU y recibió hemodiálisis (HD) y recambio plasmático (PMF) diarios.

Durante el proceso se diagnosticó de adenocarcinoma de próstata (PSA 195,6 ng/ml y biopsia: Gleason 9) con metástasis óseas (fig. 1A). Recibió 13 sesiones de HD, 18 de PMF y bicalutamida, recuperando función renal, anemia y desaparecieron los datos de hemólisis (fig. 2A). A los 8 meses en consulta se encontraba asintomático, con función renal, Hb y plaquetas normales.

Varón de 82 años, hipertenso y EPOC con un cuadro de malestar general, astenia, clínica miccional y oliguria. Refería tos, expectoración blanquecina y fiebre de días de evolución, sin sintomatología gastrointestinal ni sobrecarga hídrica. Se descartó la presencia de infección severa y se objetivó una IRA (pCr: 7,5 mg/dl), acompañada de anemia (Hb: 12,6 g/dl) y trombocitopenia (plaquetas:  $61 \times 10^9/l$ ) sugestivas de hemólisis (LDH 1.600 U/l, haptoglobina indetectable y reticulocitosis). La orina de baja densidad con microhematuria, leucocituria y proteinuria (<1 g/24 h) y la ecografía sin uropatía obstructiva. Los marcadores de autoinmunidad fueron normales,

presentaba esquistocitosis, prueba de Coombs directa negativa y actividad de ADAMTS13 conservada (25,4%). El STEC en heces negativo. Con el diagnóstico de MAT/SHU, recibió HD y PMF (fig. 2B), y se diagnosticó de carcinoma de próstata avanzado (PSA: 760 ng/ml con metástasis óseas, fig. 1B) iniciándose bicalutamida. Un mes después presentaba función renal normal, con discretas trombocitopenia y anemia (Hb: 10,5 g/dl) (fig. 2B).

Varón de 89 años, diabético y con hiperplasia benigna de próstata; fue atendido por deterioro general, dolor abdominal, hematuria macroscópica y oliguria de 6 días de evolución. Sin clínica respiratoria, cardíaca o gastrointestinal, y con una exploración física anodina. Presentó una IRA (pCr: 9,4 mg/dl), con hematuria y proteinuria no nefrótica; anemia hemolítica (Hb: 10,1 g/dl, reticulocitosis, LDH: 4.411 U/l, haptoglobina: 54 mg/dl y esquistocitosis), y trombocitopenia severa (plaquetas:  $13 \times 10^9/l$ ). La ecografía descartó causa obstructiva. La actividad de ADAMTS13 estaba conservada. Se estableció el diagnóstico de MAT/SHU y fue tratado con HD y PMF durante 3 semanas, con buena evolución de la función renal, la trombocitopenia y la anemia (fig. 2C). Tras el diagnóstico de cáncer de próstata recibió tratamiento específico. La función renal mejoró inicialmente quedando cierta insuficiencia renal residual.

En los 3 casos presentados de MAT/SHU, la CID fue excluida y el diagnóstico se estableció basado en la historia clínica completa y la búsqueda de factores desencadenantes, dado que contrariamente a lo que se pensaba, los signos y síntomas del SHU no son específicos según la guía de consenso publicada en nefrología (2013)<sup>6</sup>.

La mayoría de casos de MAT/SHU son debidos a infecciones por STEC, sin embargo existen MAT/SHU secundarias a fármacos, enfermedades autoinmunes o neoplasias<sup>5,7,8</sup>. En oncología, la causa más frecuente de MAT/SHU se asocia a los quimioterápicos (la mitomicina es la más frecuente), siendo los casos directamente asociados a neoplasias menos frecuente. La serie más larga recogida consta de 168 pacientes; siendo tumores gástricos el más frecuente (26%) seguidos de mama y próstata<sup>9</sup>, lo que pone de relevancia la singularidad de nuestro reporte.

Los casos presentados presentaron una respuesta total con el tratamiento clásico del MAT/SHU (PMF, HD y soporte). Basados en la buena respuesta al tratamiento con PMF, se postula que una desregulación de la vía alterna del complemento, bien por susceptibilidades individuales por mutación en las proteínas reguladoras o por la presencia de anticuerpos contra estas, pudieran ser los desencadenantes del

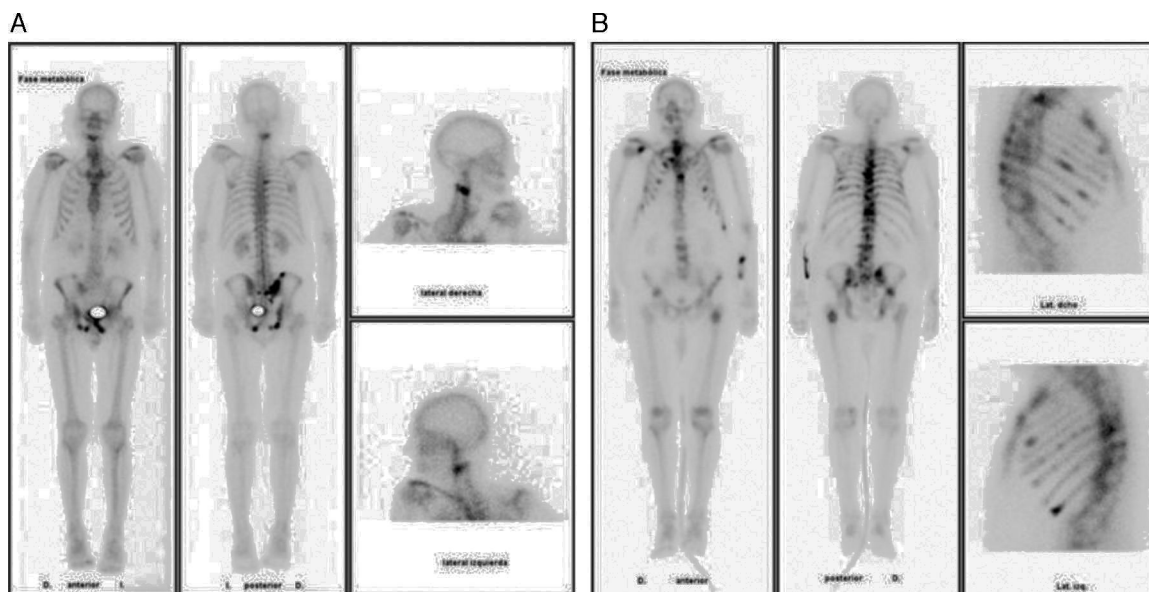


Figura 1 – A y B) Gammagrafías óseas que muestran las lesiones óseas diseminadas en los casos 1 y 2.

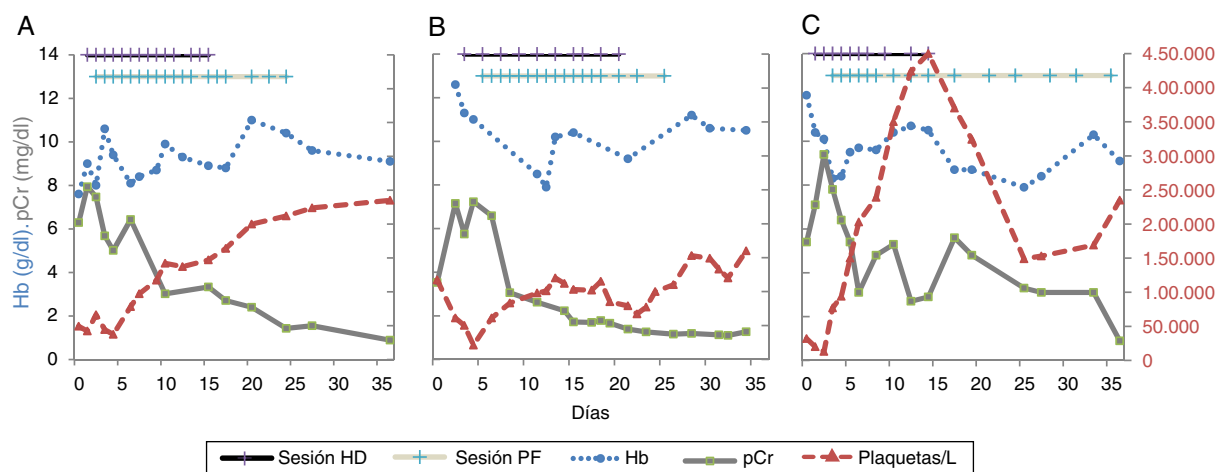


Figura 2 – A-C) Evolución de la hemoglobina, la creatinina y las plaquetas en el tiempo en cada uno de los casos, paralelamente a las sesiones de hemodiálisis y plasmaféresis. El primer paciente (1A) parte de una pCr de 6,29 mg/dl, Hb 7,6 g/dl y plaquetas  $49 \times 10^9/l$ . Recibió tratamiento con HD (magenta) y posteriormente PMF (celeste) diarios. A las 2 semanas de iniciado el tratamiento, el paciente fue recuperando la diuresis y la función renal gradualmente (13 sesiones de HD y 18 sesiones de PMF). El segundo caso (1B), parte de cifras de pCr similares, con anemia y trombocitopenia. Recibe 10 y 17 sesiones de HD y PMF respectivamente, con recuperación al mes. El tercer caso (1C) tiene un comportamiento similar, con 10 y 15 sesiones, respectivamente, y recuperación al mes.

Hb: hemoglobina; HD: hemodiálisis; pCr: creatinina plasmática; Pla: plaquetas; PMF: plasmaféresis.

proceso<sup>4</sup>. También se han descrito casos de resistencia, con buena respuesta al anti-C5a (eculizumab) de manera temporal<sup>10</sup>.

La asociación de MAT/SHU a neoplasias complica gravemente la evolución del cuadro; no está necesariamente asociado al tratamiento, y como hemos descrito, un diagnóstico y tratamientos precoces pueden resolverlo sin secuelas. La pujante investigación en el campo del complemento ayudará a determinar las causas y cuál es el tratamiento más adecuado en cada caso.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy: What not to learn from a meta-analysis. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:186-8.
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:1847-8.
3. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60.
4. Rodríguez de Córdoba S, Harris CL, Morgan BP, Llorca O. Lessons from functional and structural analyses of

- disease-associated genetic variants in the complement alternative pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:12-22.
5. George JN. Systemic malignancies as a cause of unexpected microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25:908-14.
  6. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrología*. 2013;33:27-45 [Article in English, Spanish].
  7. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist*. 2007;12:11-9.
  8. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sisk R, Keller J, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: Analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol*. 1989;7:781-9.
  9. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: Clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:195-205.
  10. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy: Eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome: What next? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:495-6.

Maria Rullan<sup>a</sup>, Joaquín Manrique<sup>b,\*</sup>,  
Loreto Fernandez Lorente<sup>b</sup>, Diana Izquierdo<sup>b</sup>,  
Fernanda Slon<sup>b</sup> y Antonio José Rullan<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>c</sup> Centro de Salud de Tafalla, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmanriquees@gmail.com](mailto:jmanriquees@gmail.com) (J. Manrique).

0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.003>

## Utilidad de un modelo de predicción para la enfermedad renal crónica en una unidad de primer nivel de atención

### Utility of a predictive model for chronic kidney disease in level 1 medical care

Sr. Director:

El Consenso Español para la Detección y Manejo de la enfermedad renal crónica (ERC) en el 2014, recomienda que en poblaciones con factores de riesgo para susceptibilidad, iniciación o progresión de la ERC, el médico lleve a cabo acciones de prevención y control<sup>1</sup>.

A pesar de estas recomendaciones, la prevalencia va en aumento, tal es el caso de México que presentó un incremento de 394 ppmh en el año 2003 a 986 ppmh al año 2007, siendo uno de los países de América Latina con los más altos índices de prevalencia de ERC<sup>2,3</sup>.

Con el objetivo de facilitar al médico, de primer nivel de atención, la vigilancia de grupos susceptibles de riesgo para desarrollar ERC, se llevó a cabo un modelo que permitiera predecir las probabilidades, de acuerdo a las diferentes combinaciones de factores de riesgo encontradas en una unidad de medicina familiar.

Estudio de casos y controles sobre usuarios atendidos en una unidad de primer nivel de atención, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro, México, en el año 2013. Tamaño de muestra calculada con fórmula para 2 proporciones, nivel de significación del 95%, poder de la prueba del 80%, OR de 2,2, considerando tener ERC 1:1 no pareados (n = 100 para cada grupo).

#### Definición de los grupos

Casos: pacientes diagnosticados con ERC por el servicio de nefrología, filtrado glomerular  $\leq 60$  ml/min, depuración de creatinina en orina de 24 h, ambos sexos y mayores de 18 años.

Controles: pacientes sin ERC, filtrado glomerular  $\geq 61$  ml/min, medido por la fórmula de Cockcroft-Gault

**Tabla 1 – Modelo de regresión logística múltiple para explicar la enfermedad renal crónica**

	Chi-cuadrado	Valor de p	
	151,04	0,000	
	Coficiente	Estadístico	Significación
Constante	-16,116		
Enfermedad urológica	2,561	12,509	0,000
HTA	2,185	20,931	0,000
Uso de nefrotóxico	2,811	22,790	0,000
Hiperuricemia	1,908	10,318	0,001

HTA: hipertensión arterial.

El análisis estadístico incluyó la prueba de Chi-cuadrado y el cálculo del modelo de regresión logística múltiple, con un intervalo de confianza del 95%.