



# *Síndrome hemolítico urémico de novo en el postoperatorio de un trasplante renopancreático*

C. Gutiérrez de la Fuente, E. Sola, M. J. Alférez, A. Navarro\*, M. Cabello, D. Burgos y M. González Molina

\*Servicios de Nefrología y Cirugía. Hospital Carlos Haya. Málaga.

## RESUMEN

*El síndrome hemolítico urémico, de novo es la forma más severa de toxicidad aguda producida por los anticalcineurínicos. La retirada del fármaco puede resolver el cuadro, pero aumenta el riesgo de pérdida del injerto por rechazo agudo. En estos casos, la conversión a sirolimus puede ser la solución, ya que nos permite mantener una inmunosupresión eficaz en la prevención del rechazo agudo carente de toxicidad sobre las células endoteliales.*

*Se presenta un paciente de 29 años trasplantado de riñón-páncreas, tratado con tacrolimus que desarrolla esta complicación en el postoperatorio y que se resuelve con la conversión a sirolimus y la administración de plasma fresco.*

*En conclusión, la presencia de determinados datos clínicos y analíticos, en conjunto, nos permiten una orientación inicial para el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.*

Palabras clave: **Síndrome hemolítico urémico. Trasplante riñón-páncreas. Tacrolimus. Sirolimus.**

## DE NOVO HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN A KIDNEY-PANCREAS RECIPIENT IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

### SUMMARY

*Among the numerous adverse side effects of tacrolimus (TAC), de novo thrombotic microangiopathy stands out as an infrequent but severe complication.*

*Renal dysfunction is the only alteration that should lead to suspicion of thrombotic microangiopathy, because the clinical features of intravascular hemolysis are not always found. The definitive diagnosis can usually be made with kidney biopsy. Patients with TAC induced thrombotic microangiopathy usually promptly recover after treatment withdrawal or reduction in the dose of TAC and a short course of plasma therapy, but the risk of rejection increases. Switching from TAC to cyclosporine has also been tried with resolution of the he-*

---

**Correspondencia:** Dra. C. Gutiérrez de la Fuente  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Carlos Haya  
Plaza Dr. J. L. Gutiérrez Calzada, s/n.  
29010 Málaga  
E-mail: crisgutierrez50@hotmail.com

*molysis but thrombotic microangiopathy has been noted with both and this condition may later recur.*

*We present a 29-year-old man who received a kidney-pancreas transplant for end-stage diabetic nephropathy. After initial induction with basiliximab, the immunosuppression consisted of prednisone, tacrolimus and mycophenolate mofetil.*

*Twenty four days posttransplantation his renal function declined with a peak creatine level of 2.35 mg/dl. Laboratory studies showed thrombocytopenia and features of intravascular hemolysis. TAC associated hemolytic uremic syndrome was suspected and drug was immediately stopped and converted to sirolimus. Also he was treated with plasma infusion. The allograft biopsy showed focal glomerular and arteriolar acute thrombosis without evidence of rejection.*

*Our experience demonstrate that switching from tacrolimus to sirolimus could be an adequate strategy for patients who develop FK506-associated de novo thrombotic microangiopathy without increase risk of acute rejection.*

**Key words: Hemolytic uremic syndrome. Kidney-pancreas transplant. Tacrolimus. Sirolimus.**

## INTRODUCCIÓN

Los protocolos de inmunosupresión en trasplante renal y reno-pancreático utilizan algún inhibidor de la calcineurina (IC) como inmunosupresor de base. Tanto ciclosporina como tacrolimus (TAC) pueden provocar toxicidad en las células endoteliales y causar un síndrome hemolítico urémico (SHU) de novo de difícil solución si no se suprime el IC. Hasta recientemente esta solución era difícil, ya que no disponíamos de un inmunosupresor que pudiera sustituir al IC con garantías en la prevención del rechazo agudo (RA). La introducción de sirolimus (SRL) proporciona la posibilidad de utilizar un régimen inmunosupresor de potencia similar sin toxicidad sobre las células endoteliales.

Presentamos un enfermo de 29 años con diabetes mellitus tipo I con trasplante de riñón-páncreas que desarrolló un SHU de novo en el postoperatorio inmediato que se resuelve con la conversión de TAC a SIRC y la administración simultánea de plasma fresco.

## Historia clínica

Paciente de 29 años con diabetes mellitus tipo I conocida desde hace 17 años, que se diagnostica de nefropatía diabética a los 26 años de edad. Un año más tarde inicia tratamiento con diálisis. En su historia destacan: retinopatía proliferativa con ceguera en el momento del trasplante, episodios re-

petidos de hipoglucemia sin aviso e hipertensión arterial.

En septiembre del 2000 recibe, de un donante de 20 años fallecido por traumatismo craneoencefálico, un trasplante de riñón-páncreas con derivación entérica y drenaje venoso a cava inferior. Los tiempos de isquemia fría para páncreas y riñón fueron de 9 y 12 horas, respectivamente. El tratamiento inmunosupresor usado era basiliximab (dos dosis de 20 mg), prednisona (30 mg/día), TAC (0,1 mg/kg/12 horas) y micofenolato mofetil (1 g/12 horas).

En el postoperatorio desarrolla una necrosis tubular aguda, confirmada por biopsia que requirió tratamiento con diálisis. En días sucesivos recupera una buena diuresis con caída progresiva de la creatinina hasta 1,9 mg/dl.

El día 20 de evolución presenta dolor sobre la zona del injerto pancreático, melena, ausencia de peristaltismo, drenaje de alto débito con elevada concentración de amilasa y discreto deterioro de la función renal. Se diagnosticó de fístula pancreática en la duodenoyeyunostomía. Se reinterviene y en el acto quirúrgico se toma una biopsia del injerto pancreático que muestra un RA moderado con componente vascular grado IV según la clasificación de la Universidad de Maryland. Se trató con tres choques de esteroides de 500 mg.

Cuatro días más tarde la analítica muestra datos de anemia hemolítica (hematocrito 21%, hemoglobina 7,1 g/dl, LDH 525 U/L, niveles indetectables de haptoglobina y 5% esquistocitos en sangre peri-

férica), trombopenia de 34.000 plaquetas/ $m^3$  y elevación de la creatinina sérica hasta 2,35 mg/dl. El paciente se mantiene clínicamente estable. La biopsia renal es compatible con el diagnóstico de microangiopatía trombótica y muestra, además, microvacuolización isométrica tubular. No signos de rechazo agudo. En estos momentos los niveles en sangre de TAC son de 21 ng/ml.

Se diagnostica de SHU de novo por TAC y se lleva a cabo la conversión a SRL a la dosis de 6 mg/día para mantener niveles en sangre entre 10-14 ng/ml. Simultáneamente, se inicia infusión de plasma fresco diario a dosis de 20 ml/kg/24 horas durante dos semanas (hasta la normalización de las plaquetas) y a días alternos una semana más.

Buena respuesta al tratamiento con resolución del SHU y mejoría progresiva de la función renal. El paciente es dado de alta con una creatinina sérica de 1,01 mg/dl y glucemias controladas sin necesidad de insulina.

A los 15 meses postrasplante se suspende la prednisona y el paciente mantiene hasta la fecha una excelente función renal (creatinina 1 mg/dl) y pancreática (perfecto control de la glucemia sin necesidad de insulina).

## DISCUSIÓN

El SHU de novo es una complicación severa asociada a IC<sup>1</sup>. Su frecuencia varía entre un 1-4,7% de los casos<sup>2</sup> y se describe con una mayor incidencia en pacientes con nefropatía diabética o lúpica<sup>1</sup>.

El primer caso se describió en 1991<sup>2</sup>. Desde esa fecha, se han publicado más de 20 casos en pacientes con trasplante de órganos (riñón, hígado, corazón, pulmón y médula ósea)<sup>3</sup>, aunque la mayoría son de enfermos con trasplante renal.

Es más frecuente en el primer año postrasplante, aunque puede aparecer en cualquier momento de la evolución del enfermo<sup>1,2</sup>. Este rango tan amplio sugiere la implicación de diferentes mecanismos fisiopatológicos<sup>4</sup>.

Los niveles séricos del IC no son predictivos del desarrollo del SHU y de hecho en la serie con mayor número de casos<sup>1</sup>, solo un paciente de los 21 estudiados, tenía niveles altos de TAC, aunque no se puede descartar que los niveles pico de TAC puedan tener alguna implicación en el desarrollo del cuadro<sup>1</sup>. En nuestro caso el paciente tenía niveles aumentados de TAC cuando se diagnosticó de SHU.

La forma de presentación clínica es variable, aunque en receptores de trasplante renal la más habitual

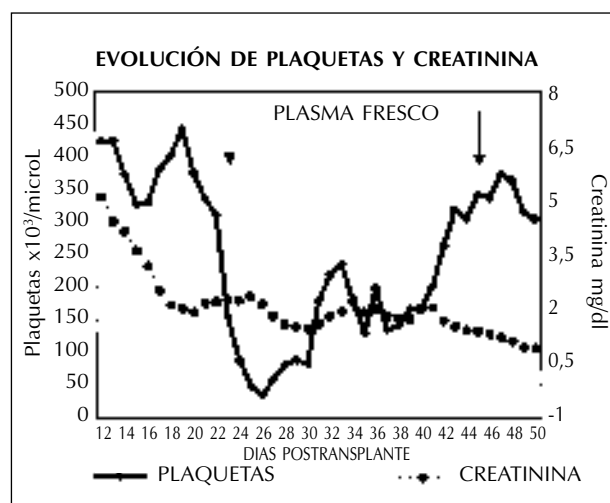


Fig. 1.—El gráfico muestra un descenso de plaquetas y un discreto aumento de las cifras de creatinina en el momento del diagnóstico del SHU. La conversión de TAC a SRL asociado a la infusión de plasma fresco diario resolvió el cuadro, alcanzando la normalización completa de plaquetas.

es la disfunción del injerto con trombocitopenia. Los datos de anemia hemolítica microangiopática pueden ser moderados o estar ausentes<sup>4</sup>. En la revisión previamente citada, de 17 pacientes en los que se recoge la creatinina, en todos estaba elevada en el momento del diagnóstico del SHU (1,6-6,6 mg/dl)<sup>1</sup>. En nuestro paciente, las alteraciones analíticas más evidentes fueron la trombopenia, la anemia hemolítica microangiopática y el aumento moderado de la creatinina sérica.

El diagnóstico definitivo de SHU lo proporciona la biopsia del injerto<sup>1</sup> y puede presentarse asociado a otros datos de nefrotoxicidad aguda (microvacuolización isométrica tubular, como en el caso que nos ocupa) o crónica por TAC.

El diagnóstico de SHU asociado a TAC sólo puede establecerse una vez descartados otros factores etiológicos potenciales, tales como 4 la presencia de anticuerpos anticardiolipina, de hepatitis C, de infección por citomegalovirus<sup>4</sup>, hipertensión arterial maligna, lupus eritematoso sistémico y sepsis<sup>1</sup>.

La patogénesis del SHU asociada a TAC no está esclarecida<sup>1,3</sup>. Una hipótesis considera que la lesión endotelial se debe a la hipoxia tisular producida por el efecto vasoconstrictor (directo y mediado por la endotelina-1) de TAC<sup>1</sup>. También, es posible que las células endoteliales dañadas liberen mayores cantidades de tromboxano A<sub>2</sub> que de

prostaciclina y ello provoque un estado protrombótico.

Otra hipótesis considera al factor de Von Willebrand (ULvWF) como componente etiológico, ya que *in vitro* produce agregación plaquetaria<sup>2,3</sup>. Normalmente, el ULvWF liberado por las células endoteliales es reducido inmediatamente a multímeros más pequeños por una metaloproteasa plasmática denominada ADAMT13<sup>3</sup>. En los casos de toxicidad inducida por los IC se produce una liberación masiva de ULvWF por las células endoteliales lesionadas y ello provoca un déficit relativo de la enzima<sup>5</sup>. También, recientemente se ha planteado la posibilidad de que los IC inhiban la formación de la enzima y así su efecto tóxico se duplicaría<sup>4</sup>.

El tratamiento principal del SHU secundario debe basarse en la supresión del IC y su sustitución por otro inmunosupresor que prevenga la aparición de RA. La plasmaféresis o la administración de plasma fresco congelado son otras opciones terapéuticas, aunque no hay estudios controlados que aseguren su beneficio en receptores de trasplante<sup>1</sup>.

En este caso la novedad está en la conversión a SRL como estrategia para retirar el fármaco responsable del SHU en una fase muy precoz del trasplante en la que las posibilidades de RA son mayores. La respuesta fue favorable: el paciente no presentó RA y alcanzó y mantiene después de dos años de evolución una excelente función de ambos órganos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S y cols.: FK-506-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation* 67: 539-544, 1999.
2. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G: Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 60: 831-846, 2001.
3. Moake JL: Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 347: 589-600, 2002.
4. Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Gritsch HA, Pham PCT, Eric TM, Kendrick E, Charles LIR, Tsai HM: Inhibitors of ADAMT13: a potential factor in the cause of thrombotic microangiopathy in a renal allograft recipient. *Transplantation* 78: 1077-1080, 2002.
5. Elliott MA, Nichols WL: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome. *Mayo Clin Proc* 76: 1154-1162, 2001.