

# Anemia y diarrea en una mujer de 75 años con glomerulonefritis C3

María Montesa Marín<sup>1</sup>, Leticia Lluna Pérez<sup>2</sup>, Liria Terrádez Más<sup>3</sup>, Tamara Malek Marín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nefrología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):79-84

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

El planteamiento inicial de este caso clínico cerrado y los comentarios de los lectores pueden consultarse en la dirección: <https://www.revistanefrologia.com/es-caso-cerrado-13>

## INTRODUCCIÓN

La glomerulopatía C3<sup>1,2</sup> (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 la localización de los depósitos en la microscopía electrónica se distinguen dos subtipos: la glomerulonefritis C3 y la enfermedad por depósitos densos. Las gammopatías 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 >1 g/día y/o disminución de la función renal sostenida, se recomienda tratamiento inmunosupresor (inicialmente corticoides y micofenolato mofetilo [MMF])<sup>3</sup>. El tratamiento inmunosupresor predispone a un mayor riesgo de infecciones comunes y oportunistas, y de neoplasias, entre otros, así como a 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 y diarrea) y hematológicos (leucopenia, anemia y trombocitopenia).

### Correspondencia: María Montesa Marín

Departamento de Nefrología. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Av. Ramón y Cajal, s/n. 46520 Sagunto. mariamontesa@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

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 presentación clínica de anemia y diarrea, de mayor gravedad que el ingreso anterior, 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.

## CASO CLÍNICO

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 13 kg en un año. La talla es de 160 cm y el peso inicial, 75 kg.

### Antecedentes personales

- Hipertensión arterial de 15 años de evolución en tratamiento con valsartán, 320 mg/día; amlodipino, 10 mg/día, y doxazosina, 8 mg/día, con buen control.
- Dislipidemia en tratamiento con atorvastatina, 20 mg.
- Diabetes mellitus tipo 2 de 25 años de evolución con hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) entre el 5,6 y el 7%. Sin retinopatía diabética. En tratamiento con empagliflozina, 10 mg.
- Degeneración macular asociada a la edad, en tratamiento con anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF).
- Impétigo ampolloso circunscrito a mucosa oral; 2 años sin lesiones.
- Síndrome ansioso depresivo en tratamiento con sertralina, 50 mg.

- Artrosis, tratada puntualmente con paracetamol, metamizol y tramadol.
- Glomerulonefritis C3. Diagnosticada mediante biopsia renal (figs. 1-2) un año antes, a raíz del deterioro subagudo de la función renal (aumento de creatinina de 1 mg/dl a 2,3 mg/dl en un año), proteinuria de 6,3 g/día y microhematuria, por lo que se inició tratamiento con prednisona, 60 mg/día, con descenso progresivo hasta suspender y MMF, consiguiendo reducción de la proteinuria a <0,5 g/día. Por manifestaciones clínicas de diarrea y anemia que requirieron ingreso, se descendió la dosis de MMF y posteriormente se sustituyó por MFS. Dada la mejoría de la diarrea y el aumento de hematuria y proteinuria de 8,5 g/día, se incrementó la dosis a 720 mg/12 h. Está pendiente de resultados del estudio genético del complemento.
- Anemia normocítica normocrómica en tratamiento con epoetina  $\alpha$ , 6.000 UI quincenal y hierro oral (suspendido por

diarrea); en el último control, los valores de la hemoglobina (Hb) son de 11,5 g/dl (2,5 meses antes).

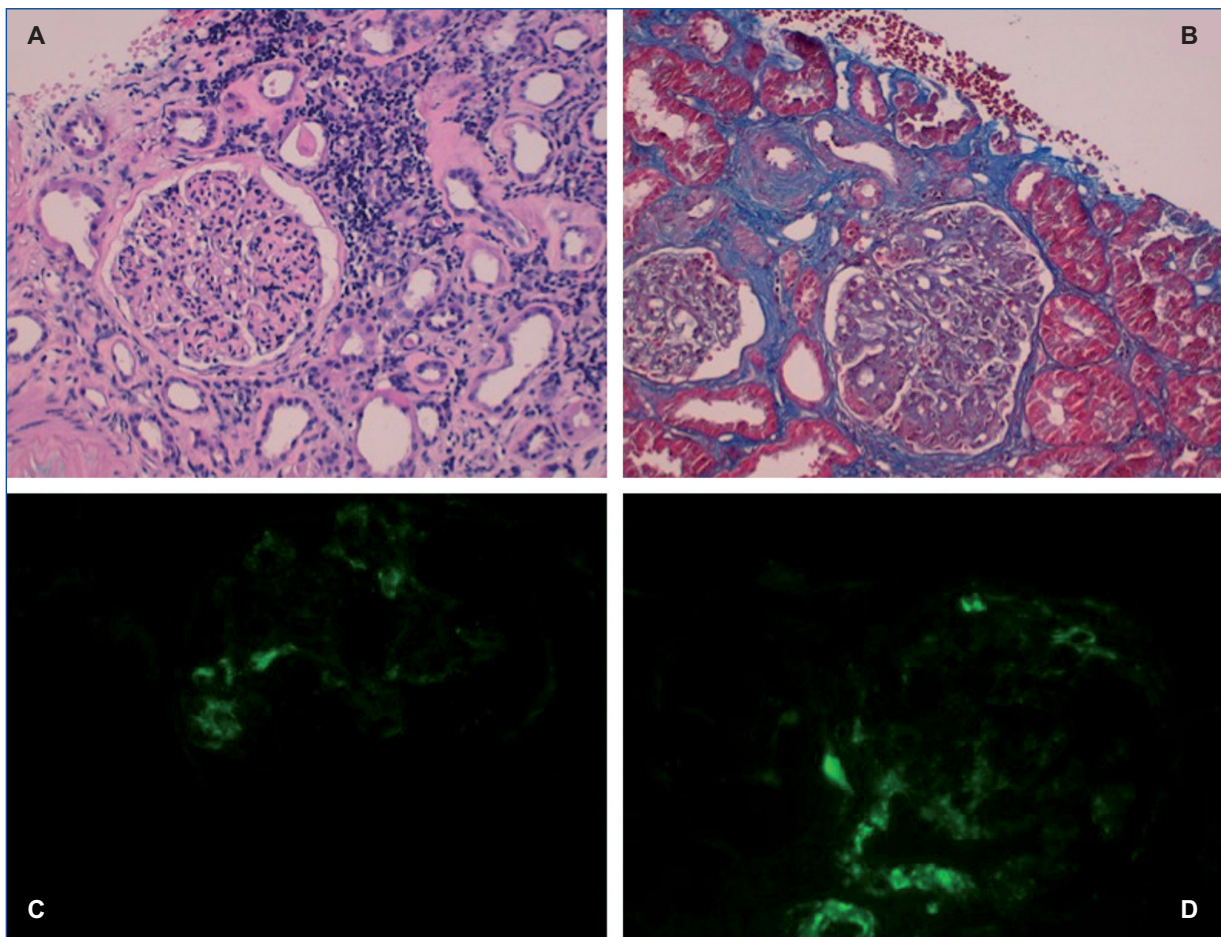
- Histerectomía total y doble anexectomía 25 años antes.

#### Antecedentes familiares

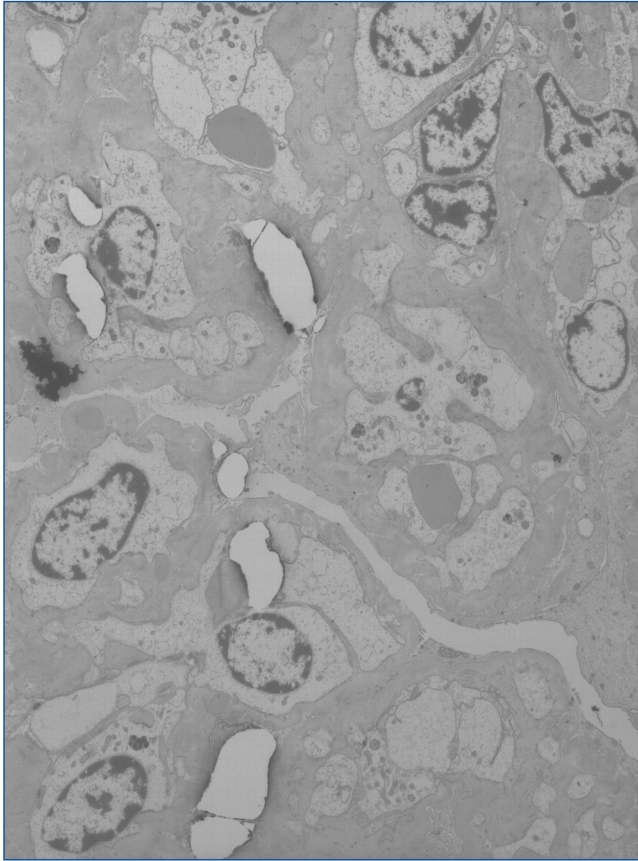
El padre falleció por fracaso renal agudo en contexto de sepsis, un primo de la rama materna inició hemodiálisis a los 50 años (falleció por demencia con injerto normofuncionante) y una sobrina trasplantada renal a los 15 años (diagnóstico de lupus eritematoso sistémico [LES]); no tiene hermanos, pero tiene tres hijos sanos y una hija con linfoma folicular.

#### Pruebas complementarias

- En el análisis destaca: Hb, 5,1 g/dl; hematocrito, 15,8%; volumen corpuscular medio (VCM), 89 fl; hemoglobina corpuscular media (HCM), 29 pg; plaquetas y leucocitos sin al-



**Figura 1. Biopsia renal. Microscopia óptica. A)** Hematoxilina-eosina 40x. Se observa incremento de la matriz mesangial y de la celularidad mesangial, con segmentarización, características del patrón membranoproliferativo. **B)** Tricrómico de Masson 40x. Se confirma la expansión del mesangio, se descartan trombosis y esclerosis segmentaria, no se observa fibrosis en el glomérulo, con 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, y se demostraron de nuevo solo depósitos para C3.



**Figura 2. Biopsia renal. Microscopia electrónica. Se observan depósitos electrondensos de tipo inmunocomplejos de localización subendotelial.**

teraciones; ferritina, 343 ng/ml; índice de saturación de transferrina (IST), 46%; bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina libre (T<sub>4</sub>L), vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico en rango; función renal estable; coagulación sin alteraciones; proteína C-reactiva negativa, sin alteraciones en la batería inmunológica, ni discrasias sanguíneas, y C3 y C4 no consumido. Los valores para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus de los herpes C y B (VHC y VHB) fueron 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.
- Prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2): negativa.
- Coprocultivo: Se aísla flora fecal.
- Examen parasitológico (x3): no se observan huevos ni quistes.
- Antígenos en heces de *Astrovirus*, *Adenovirus*, *Rotavirus* y *Norovirus* negativos.
- *Clostridium difficile*: toxina y antígeno negativo.
- Calprotectina: 1,245 µg/g de 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 [CMV]), neoplasia sólida, tumor carcinóide, enfermedad inflamatoria intestinal y celiacía. 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 amplió el estudio con diversas pruebas:

Análisis	Resultado	
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 <sup>9</sup> /l	1,3% Hematíes
Proteinograma	Normal	
Cadenas ligeras κ y λ	Ratio 1,55	
Electroforesis e inmunofijación en suero y orina	Normal	
Bence Jones en orina 24 h	Negativo	
Anticuerpos antieritropoyetina	< 0,2 mU/ml	
TC toraco-abdominopélvico	Sin alteraciones	

- Morfología de sangre periférica: neutrófilos de aspecto normal, microcitosis con granulación reforzada, plaquetas sin alteraciones y 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 de blastos.
- Ecocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda ligera con buena función biventricular. Alteración en la relajación diastólica. Esclerosis valvular aórtica. Presión sistólica arterial pulmonar (PsAP) normal. Sin derrame pericárdico.
- Registro Holter 24 h: ritmo sinusal con frecuencias cardiacas (FC) medias de 72 lpm. Bloqueo auriculoventricular de primer grado + bloqueo de rama derecha ya conocidos. Alguna extrasístole ventricular aislada. Sin pausas significativas. Máximo intervalo R-R de 1,4 s.

- Colonoscopia: úlcera de unos 5 mm cubierta de fibrina en íleon terminal; se biopsia. Ciego y colon 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 linfoplasmocitario y polimorfonucleares. No se observan granulomas, microabscesos ni signos de infección por citomegalovirus. 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 g/dl; creatinina, 1,5 mg/dl; sedimento inactivo, y proteinuria, 0,5 g/g. Durante el seguimiento en consultas externas, la paciente permaneció sin nuevos episodios de diarrea, aumentó unos 8 kg de peso y se confirmó una 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 guanosina. 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<sup>4,5</sup>. Existen dos formas galénicas diferentes: como éster, el MMF, y como sal sódica, el MFS. La formulación sódica, con absorción intestinal y no gástrica, se diseñó para mejorar la tolerancia gástrica<sup>6</sup>. 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 y diarrea, pero también pueden ser graves, como diarrea grave, ulceraciones, hemorragias y perforaciones del tracto gastrointestinal<sup>7-9</sup>. El mecanismo de daño en la mucosa gastrointestinal no está claro; están descritos la toxicidad intestinal directa del éster de mofetilo (hidroxietilmorfolina), el efecto antiproliferativo del AMF sistémico o local (inhibición de la IMPDH), la gastroenteritis infecciosa oportunista, la modulación de la respuesta inmune local, la toxicidad local del ácido glucurónico de acil-micofenólico y la toxicidad combinada con inhibidores de la calcineurina<sup>6,10-12</sup>.

Selbst et al. definieron los cambios histológicos de biopsias colónicas realizadas en pacientes en tratamiento con MMF a quienes se les practicó una biopsia de colon por síntomas gastrointestinales<sup>13</sup>. Observaron cambios similares a enfermedad inflamatoria intestinal en el 28% de los pacientes; similares a enfermedad de injerto contra huésped, en el 19%; similares a isquemia, en el 3% y similares a colitis autolimitada, en el 16%. Según la gravedad, estas manifestaciones pueden ser manejadas mediante el uso de protectores de la mucosa gástrica, junto con reducción de la dosis o suspensión del AMF<sup>10,14</sup>.

Otro efecto secundario muy frecuente del AMF es la anemia. Aunque se desconoce el mecanismo, se asocia con cierta supresión medular<sup>15</sup>. Se han descrito casos de aplasia eritrocitaria pura<sup>16</sup>. Esta supresión se resuelve con la reducción de dosis o suspensión del fármaco. Pile et al. estudiaron el efecto del AMF sobre la eritropoyesis *in vitro* y encontraron como probable mecanismo de acción de anemia la inhibición de la actividad de IMPDH en las células eritroides<sup>17</sup>. Algunos polimorfismos de un solo nucleótido pueden desempeñar un papel en el riesgo de toxicidad hematológica relacionada con el micofenolato<sup>18</sup>. 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-EPO<sup>19</sup>. Aunque la incidencia sigue siendo extremadamente baja, el riesgo más elevado se encuentra asociado con la EPO  $\alpha$ .

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, y son más vulnerables a infecciones de mayor gravedad y a infecciones oportunistas<sup>20</sup>. El riesgo parece que está relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión. Cabe destacar que hay pacientes con mayor susceptibilidad, como las personas 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 AMF<sup>21</sup>; por ello, en la biopsia de colon se buscaron cambios citopáticos por CMV<sup>22</sup>; 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 derivados de los tratamientos que administramos para ajustar la dosis o la posología, o sustituirlos. También cabe descartar según clínica y gravedad otras causas potenciales 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 al hecho de 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<sup>23-25</sup>.

## CONCLUSIONES

Las complicaciones gastrointestinales y hematológicas con MMF son frecuentes y han de tenerse en mente para ajustar el 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 sean necesarias, las modificaciones farmacológicas de MMF podrían conducir a una mayor reducción de los efectos adversos con una eficacia igual o incluso mayor.

## Conflicto de intereses

Las Dras. María Montesa Marín, Leticia Lluna Pérez, Liria Terrádez Más y Tamara Malek Marín declaran que no tienen conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy: understanding a rare complement driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:129-43.
- Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Cavero T, Praga M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron.* 2020;144:272-80.
- 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:S1-S276.
- Staatz CR, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:13-58.
- Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus.* 2005;14 (Suppl 1): S2-S8.
- Sánchez-Fructuoso AI. Revisión de un nuevo inmunosupresor: micofenolato sódico con cubierta entérica (Myfortic). *Nefrología.* 2005;25:234-42.
- Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2005;18:643-50.
- 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;22:2440-8.
- Hauser G, Bubic I, Vlahovic-Palcevski V, Spanjol J, Stimac D. Mycophenolate mofetil induced severe, life threatening lower gastrointestinal bleeding. *Nefrología (Madr.).* 2013; 33:146-7.
- Arns W. Noninfectious gastrointestinal (GI) complications of mycophenolic acid therapy: a consequence of local GI toxicity? *Transplant Proc.* 2007;39:88-93.
- Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf.* 2001;24:645-63.
- Tagboto S, Akhtar F. Steatorrhoea complicating post-infectious diarrhoea in a renal transplant patient on mycophenolate mofetil therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:182-4.
- 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;22:737-43.
- Bunnapradist S, Ambühl PM. Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. *Clin Transplant.* 2008;22:815-21.
- Moreso F, Alegre R, Ariceta G, et al.; Grupo de trabajo del proyecto Prometeo. Tratamiento de la anemia postrasplante renal. *Nefrología.* 2021;2:1-24.
- 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.
- Pile T, Kieswich J, Harwood S, Yaqoob MM. A possible explanation for anemia in patients treated with mycophenolic acid. *Transplantation.* 2011;92:1316-21.
- Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, et al.; DeKAF investigators. Genetic determinants of mycophenolate-related anemia and leukopenia after transplantation. *Transplantation.* 2011;91:309-16.
- Peces R. Aplasia pura de células rojas y anticuerpos anti-eritropoyetina: surgen nuevas evidencias, pero persisten las dudas. *Nefrología.* 2003;23:295-7.
- Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J. Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica.* 2007;25:143-54.

21. Delgado O, Gascó J, Sánchez A, Cervera M, Munar MA. La enfermedad por citomegalovirus en el trasplante renal. *Farm Hosp.* 2000;24:296-303.
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;3:1-27.
23. Holford N, Ma G, Metz D. TDM is dead. Long live TCI! *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88:1406-13.
24. Metz DK, Holford N, Kausman JY, et al. Optimizing Mycophenolic Acid Exposure in Kidney Transplant Recipients: Time for Target Concentration Intervention. *Transplantation.* 2019;103:2012-30.
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;17:201-13.