

Anemia refractaria en un trasplantado renal

Manel Perelló-Carrascosa, Carmen Cantarell-Aixandri, Daniel Serón-Micas

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Nefrología Sup Ext 2012;3(5):27-30

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11715

INTRODUCCIÓN

La anemia es una complicación frecuente en la población sometida a trasplante renal, se relaciona con diversos factores (función renal, ferropenia, inmunosupresión, inflamación, etc.) y tiene un fuerte impacto en la supervivencia del paciente y del injerto a largo plazo. La prevalencia depende no solo de la definición de anemia que se considere, sino, y sobre todo, del tiempo de evolución en que se mida, puesto que en el momento del trasplante la mayoría de los pacientes están anémicos, en los meses siguientes mejora la hemoglobina y, posteriormente, si hay disfunción crónica del injerto aumenta la tasa de anemia.

Esto se evidencia en el estudio retrospectivo de cohortes de Mix et al.¹, en el que se analiza la presencia de anemia (hematocrito < 36%) en 240 pacientes seguidos durante cinco años y en el que se encuentra una prevalencia de casi el 80% en el primer mes, que disminuye de forma progresiva hasta alcanzar un mínimo del 20% en el primer año, para posteriormente incrementarse hasta el 35% en el quinto año². También, Vanrenterghem et al. en 2003 reportaron una alta prevalencia de anemia en trasplantados renales, que se asociaba con el deterioro de función renal y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)³. Tras el trasplante, pueden aparecer causas habituales de anemia, como pérdidas de sangre, hemodilución, déficit de hierro o folatos, infecciones, neoplasias y las relacionadas con fármacos inmunosupresores o no inmunosupresores (IECA, ARA II)³. Uno de los pilares del tratamiento de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal y trasplante es la utilización de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE). La necesidad de dosis de AEE iguales o superiores a 200-300 U/kg/semana para conseguir unos niveles adecuados de hemoglobina es lo que define la refractariedad de la anemia. A continuación presentamos un caso clínico consistente en una anemia refractaria en un paciente trasplantado renal.

CASO CLÍNICO

Antecedentes generales

Varón de 58 años con alergia al alopurinol y sin hábitos tóxicos. Hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva con función ventricular sistólica conservada.

Antecedentes nefrológicos pretrasplante

Síndrome nefrótico secundario a nefropatía por cambios mínimos, diagnosticado por biopsia en 1980 y corticorresistente, abandonando controles nefrológicos hasta unos años más tarde, cuando se presenta enfermedad renal crónica estadio 5. Se inicia terapia sustitutiva renal con diálisis peritoneal en 1986.

Primer trasplante renal

Trasplante renal de donante cadáver en mayo de 1987, en tratamiento con ciclosporina y corticoides. Presentó un rechazo agudo IIB en noviembre de 1987 que, a pesar del tratamiento con corticoides y timoglobulina, evolucionó a insuficiencia renal progresiva y requirió iniciar hemodiálisis en diciembre de 1987.

Segundo trasplante renal

En agosto de 1988 recibió un nuevo injerto de cadáver con identidad solo de grupo ABO, bajo tratamiento de inducción con ATGAM, ciclosporina y esteroides. Presentó retraso de la función del injerto y un episodio de rechazo agudo diagnosticado sin biopsia a la semana postrasplante, tratado con bolus de corticoides. En octubre de 1988 presentó un nuevo rechazo agudo (IB) que se trató con OKT3, añadiéndose azatioprina a la biterapia con creatinina sérica 2,5 mg/dl al mes del tratamiento.

Evolución tras el segundo trasplante renal

El paciente presentó dos episodios de insuficiencia cardíaca: en 1996 y 1998. Asimismo, padeció varios episodios de artritis gotosa con artritis séptica en 1998, que provocaron un *shock séptico* con insuficiencia renal aguda que requirió hemodiafiltración, pudiéndose recuperar posteriormente. Se objetivó una hepatoesplenomegalia junto con pancitopenia, con una anemia grave y marcadamente refractaria. El paciente presentó durante el trasplante insuficiencia renal pero con cifras de creatinina estables, hasta que estas fueron empeorando y precisó reinicio de hemodiálisis en septiembre de 2001 (figura 1).

caso clínico

Se realizó trasplantectomía en abril de 2002 por si la presencia del injerto pudiera estar contribuyendo a la refractariedad de la anemia. El paciente también desarrolló un hiperparatiroidismo progresivo en los últimos años del trasplante que llegó a ser grave, requiriendo paratiroidectomía en septiembre de 2003 (figura 2).

Evolución de la anemia

A partir del décimo año postrasplante, el paciente inició una anemia progresiva, acompañada de pancitopenia y hepatoesplenomegalia, requiriendo en los dos últimos años postrasplante (12 y 13 postrasplante) dosis muy elevadas de eritropoyetina, a pesar de lo cual mantenía hematocritos de 14-20%. A partir de septiembre 2001, cuando reinicia hemodiálisis, el paciente requirió trasfusión de hemoderivados de forma reiterada (trasfusión de 22 concentrados de hemáties en 8 meses en 2002).

La figura 3 ilustra la evolución de la anemia postrasplante.

Se trataba de una anemia normocítica normocrómica, con haptoglobina baja y test de Coombs negativo. El estudio digestivo con fibrogastroscoopia y fibrocolonoscopia fue negativo. No había alteraciones en el proteinograma y un test de desferrina para intoxicación aluminica fue negativo. Las serologías de virus de hepatitis B y C, parvovirus B19, citomegalovirus y leishmania fueron negativas.

El aspirado medular mostró una médula ósea normohipocelular con hiperplasia megacariocítica y de la serie blanca, y una serie roja aceptablemente representada que descartaba una aplasia pura de la serie roja. No había rasgos displásicos, morfológicos ni bioquímicos. En la biopsia de médula ósea se evidenció un componente moderado de fibrosis medular con tinción para reticulina aumentada y sin infiltración linfoide. Se hizo el diagnóstico de mielofibrosis. En la figura 4 se explica la fisiopatología de la mielofibrosis.

Descartados los trastornos mielo y linfoproliferativos como causa de mielofibrosis, así como otras causas no hematológicas como cáncer metastásico, conectivopatías e infeccio-

nes, la causa más probable era el hiperparatiroidismo secundario grave.

En septiembre de 2003 se realizó una paratiroidectomía, tras la cual se produjo una recuperación rápida y completa de la anemia sin requerir apenas tratamiento, hasta alcanzar hematocritos del 33 y el 44% al año y dos años postparatiroidectomía, respectivamente, y produciéndose incluso una mejoría de la cifra de plaquetas y leucocitos. La figura 5 ilustra la evolución de la anemia tras la paratiroidectomía.

Resumen

Se trataría de un paciente portador de un segundo trasplante renal que a partir del 10.º año postrasplante desarrolla de forma progresiva una anemia normocítica normocrómica que llega a ser muy grave y refractaria al tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis y con altos requerimientos transfusionales, acompañándose de leucopenia, trombocitopenia y hepatoesplenomegalia, y secundaria a una mielofibrosis, la cual es consecuencia de un hiperparatiroidismo secundario grave. Tras la resolución de este mediante paratiroidectomía subtotal, se objetivó una rápida y completa mejoría de la anemia y parcial de la leucopenia y trombopenia.

DISCUSIÓN

Este caso ilustra una patología muy poco habitual, como es la mielofibrosis, que se puso de manifiesto en el estudio de la anemia refractaria de nuestro paciente. Lo tardío del diagnóstico probablemente puede explicarse por la aparición progresiva de la anemia, que inicialmente se fue atribuyendo a otras causas (insuficiencia renal crónica, tratamiento con losartán, ferropenia, etc.) más habituales como motivo de anemia en el trasplante³, y a que en esta patología no es el aspirado de médula ósea lo que nos da el diagnóstico (se hicieron varios), sino la biopsia de médula ósea.

En la investigación de la etiología de la mielofibrosis, se descartaron los trastornos mielo y linfoproliferativos, así como otros motivos no hematológicos, concluyendo que la causa

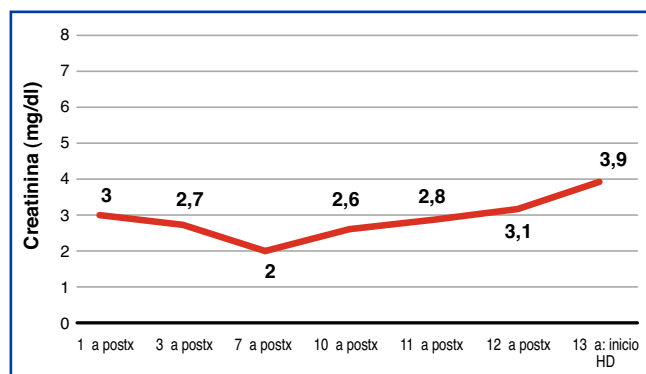


Figura 1. Evolución de la insuficiencia renal postrasplante.

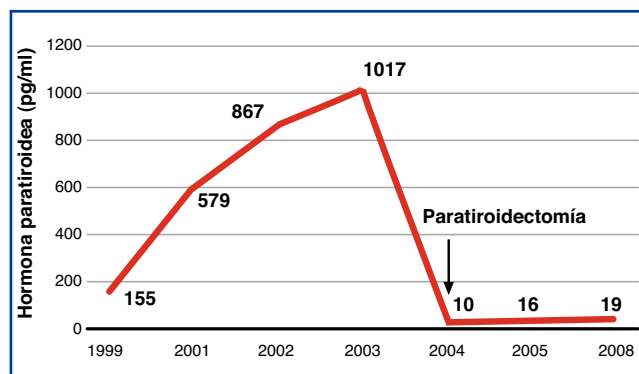


Figura 2. Evolución del hiperparatiroidismo.

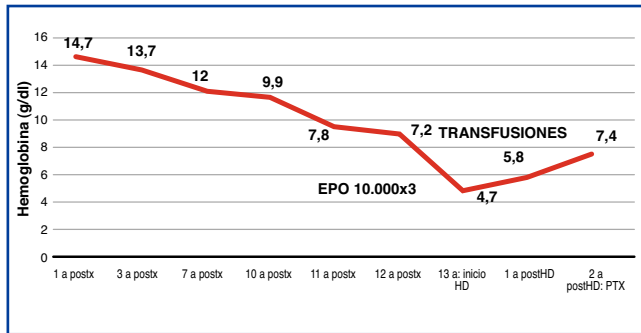


Figura 3. Evolución de la anemia postrasplante: hemoglobina.

era el hiperparatiroidismo secundario grave del paciente. En la literatura hay varios artículos que hacen referencia a que un excesivo nivel de hormona paratiroidea (PTH) puede reducir la eficacia del tratamiento con eritropoyetina^{4,5}, así como otros en los que el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con tratamiento médico, y sobre todo tras paratiroidectomía, provoca una significativa mejora de la anemia nefrogénica⁶. En un artículo de Tam-Lin Chow et al. de 2007 se comprobaba la eficacia de la paratiroidectomía para el control del hiperparatiroidismo secundario, señalando además que se producía una mejoría significativa de la anemia, lo cual podría constituir una nueva indicación de la paratiroidectomía⁷. De hecho, en 1993 se reportó que, en pacientes con uremia la refractariedad de la anemia puede ser debida a la gravedad del hiperparatiroidismo del paciente, que condicionaría fibrosis de la médula ósea como causa de dicha anemia⁸.

Sobre el tema específico de la mielofibrosis secundaria al hiperparatiroidismo, Nomura, describe un caso muy similar a nuestro pa-

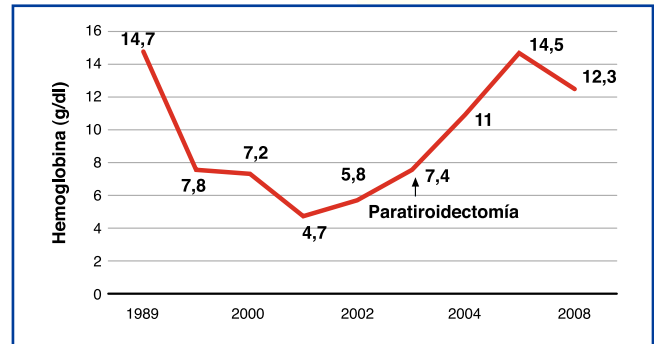


Figura 5. Evolución de la anemia posparatiroidectomía: hemoglobina.

ciente, en el que tras la paratiroidectomía se fue normalizando la anemia y se consiguieron cifras correctas de hemoglobina 16 meses después⁹. La mielofibrosis también ha sido ampliamente descrita en casos de hiperparatiroidismo primario, alcanzando, tras la paratiroidectomía, mejoría de la anemia e incluso pudiendo demostrar la reversibilidad de la fibrosis de la médula ósea¹⁰.

En nuestro caso, pudimos documentar una mejoría espectacular de la anemia con mejoría parcial de la leucopenia y trombocitopenia tras la resolución del hiperparatiroidismo grave, lo que, junto a la literatura^{9,10}, permite recomendar la realización de biopsia de médula ósea en pacientes con insuficiencia renal crónica, anemia refractaria e hiperparatiroidismo secundario para descartar la presencia de mielofibrosis.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

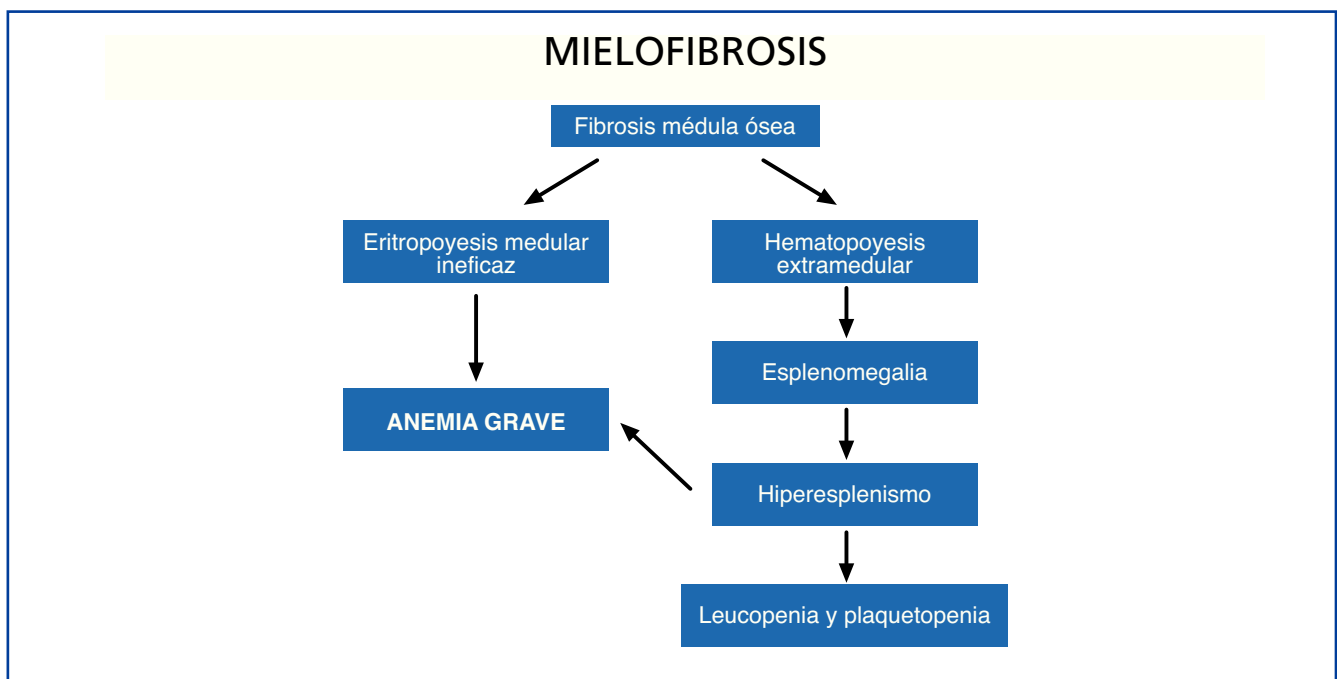


Figura 4. Mielofibrosis y anemia.

CONCEPTOS CLAVE

- Antes de iniciar tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis en un paciente portador de un injerto renal, debe realizarse un estudio completo de las causas que pueden provocarla (disfunción del aloinjerto, ferropenia, tratamientos concomitantes inmunosupresores o no inmunosupresores, infecciones como el parvovirus B19 o la leishmaniasis), para corregir los factores modificables.
- El estudio clínico y analítico completo contiene las claves para diagnosticar los casos en los que la anemia no se relaciona con las causas más frecuentes.
- El hiperparatiroidismo secundario es una de las causas de anemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica.
- El diagnóstico de mielofibrosis secundaria a hiperparatiroidismo secundario con eritropoyesis extramedular es poco frecuente en la población con insuficiencia renal y requiere de biopsia ósea para su diagnóstico.
- El tratamiento efectivo del hiperparatiroidismo secundario puede revertir la anemia en los pacientes con mielofibrosis secundaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426-33.
2. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a european survey. *Am J Transplant* 2003;3:835-45.
3. Afzali B, Al-Khoury S, Shah N, Mikhail A, Covic A, Goldsmith D. Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:519-36.
4. Fujita Y, Inoue S, Horiguchi S, Kuki A. Excessive level of parathyroid hormone may induce the reduction of recombinant human erythropoietin effect on renal anemia. *Miner Electrolyte Metab* 1995;21(1-3):50-4.
5. Yasunaga C, Matsuo K, Yanagida T, Matsuo S, Nakamoto M, Goya T. Early effects of parathyroidectomy on erythropoietin production in secondary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2002;183(2):199-204.
6. Lin CL, Hung CC, Yang CT, Huang CC. Improved anemia and reduced erythropoietin need by medical or surgical intervention of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2004;26(3):289-95.
7. Chow TL, Chan TT, Ho YW, Lam SH. Improvement of anemia after parathyroidectomy in chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis. *Arch Surg* 2007;142(7):644-8.
8. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to the erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328:171-5.
9. Nomura S, Ogawa Y, Osawa G, Katagiri M, Harada T, Nagahana H. Myelofibrosis secondary to renal osteodystrophy. *Nephron* 1996;72(4):683-7.
10. Kumbasar B, Taylan I, Kazancioglu R, Agan M, Yenigun M, Sar F. Myelofibrosis secondary to hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(3):127-30.