

## Síndrome hemolítico-urêmica causada por gencitabina em uma paciente jovem com colangiocarcinoma

Hemolytic uremic syndrome due to gemcitabine in a young woman with cholangiocarcinoma

### Autores

John Fredy Nieto-Ríos <sup>1,2</sup>

Mónica Zuluaga-Quintero <sup>3</sup>

Lina María Serna Higuaita <sup>2</sup>

Cristian Ivan García Rincón <sup>1</sup>

Kenny Mauricio Galvez-Cárdenas <sup>1</sup>

Catalina Ocampo-Kohn <sup>1,2</sup>

Arbey Aristizabal-Alzate <sup>1,2</sup>

Adriana Alejandra Florez-Vargas <sup>4</sup>

Gustavo Adolfo Zuluaga-Valencia <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Pablo Tobon Uribe.

<sup>2</sup> Universidad de Antioquia.

<sup>3</sup> Universidad Pontificia Bolivariana.

<sup>4</sup> Fundación Santa Fé de Bogotá.

Data de submissão: 08/06/2015.

Data de aprovação: 11/12/2015.

### Correspondência para:

Lina María Serna Higuaita.  
Hospital Pablo Tobon Uribe e  
Antioquia University.  
Calle 78B # 69 - 240, Medellín,  
Colombia.  
CEP: 57-4-4459902  
E-mail: lm.serna@hotmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160035

### RESUMO

A gencitabina é um fármaco utilizado no tratamento de vários tipos de neoplasias malignas. Há poucas descrições de associação entre a droga e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU), apesar de os pacientes em questão terem ido a óbito em pelo menos 50% dos casos. O presente artigo relata o caso de uma paciente com 25 anos de idade em remissão diagnosticada com colangiocarcinoma que apresentou anemia hemolítica microangiopática acompanhada de insuficiência renal aguda anúrica após cinco ciclos de quimioterapia com gencitabina; as manifestações eram condizentes com SHU causada pelos efeitos colaterais do medicamento. A administração de gencitabina foi interrompida, e a paciente foi tratada com hemodiálise, transfusões de sangue, trocas de plasma, corticosteroides, doxiciclina e rituximabe. Foi atingido um desfecho favorável; mais especificamente, a hemólise foi controlada e a função renal foi plenamente restabelecida.

**Palavras-chave:** colangiocarcinoma; lesão renal aguda; microangiopatias trombóticas; síndrome hemolítico-urêmica.

### ABSTRACT

Gemcitabine is a medication used to treat various types of malignant neoplasms. Its association with hemolytic uremic syndrome (HUS) has been described in few cases, although these cases have resulted in mortality rates of at least 50%. We report on the case of a 25-year-old patient with cholangiocarcinoma in remission who developed microangiopathic hemolytic anemia with acute anuric renal failure after receiving 5 cycles of gemcitabine chemotherapy; this condition was consistent with HUS caused by the side effects of this drug. The administration of gemcitabine was stopped, and hemodialysis, blood transfusions, plasma exchanges, steroids, doxycycline, and rituximab were used to treat the patient. A favorable outcome was achieved; in particular, hemolysis was controlled, and renal function was completely recovered.

**Keywords:** acute kidney injury; cholangiocarcinoma; hemolytic-uremic syndrome; thrombotic microangiopathies.

### INTRODUÇÃO

As microangiopatias trombóticas (MAT) englobam uma série de distúrbios caracterizados pela presença de anemia hemolítica não-imune, trombocitopenia e falência múltipla de órgãos, acompanhados de frequentes lesões renais e/ou neurológicas.<sup>1</sup> O diagnóstico diferencial da MAT é extremamente amplo. A MAT pode estar associada a deficiência de ADAMTS-13, que pode resultar em diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT);<sup>2</sup> infecção

intestinal por enterobactérias produtoras de Shiga-toxina, que sugere diagnóstico de síndrome hemolítico-urêmica (SHU) típica;<sup>3</sup> ou distúrbios do complemento que causam a SHU atípica.<sup>4</sup> Ademais, a MAT pode ser iniciada ou deflagrada por várias outras causas secundárias, tais como doenças autoimunes, patologias metabólicas, neoplasias, doenças infecciosas, doenças cardiovasculares e efeitos relacionados a fármacos.<sup>1</sup>

Os fármacos mais comumente associados a MAT incluem agentes quimioterápicos como mitomicina C, cisplatina, 5-fluorouracila, carboplatina e gencitabina.<sup>1,5</sup>

A detecção precoce da MAT associada a fármacos é importante, uma vez que possibilita a suspensão imediata do agente causador e o pronto estabelecimento de medidas de apoio destinadas a suprimir os processos fisiopatológicos geradores de lesões; essa questão é particularmente crítica em função do prognóstico reservado de curto e longo prazo associado a tais distúrbios.<sup>5,6</sup>

A seção a seguir descreve o caso de uma jovem diagnosticada com colangiocarcinoma em remissão que desenvolveu síndrome hemolítico-urêmica (SHU) durante o quinto ciclo de quimioterapia com gencitabina.

### CASO CLÍNICO

O caso em questão é o de uma moça de 25 anos de idade com histórico de colangiocarcinoma intra-hepático, diagnosticada 18 meses antes do presente relato. Seu tratamento incluiu uma hepatectomia e cinco ciclos de quimioterapia com gencitabina. A paciente foi internada em função do surgimento recente dos seguintes sintomas: mal estar, cefaleia latejante, edema progressivo de membros inferiores, oligúria e dispneia. Durante o exame físico foram observadas palidez, petéquias e anasarca. Exames laboratoriais revelaram pancitopenia, níveis elevados de desidrogenase láctica (DHL), presença de esquizócitos e insuficiência renal aguda (Tabela 1).

O perfil imunológico foi negativo, exceto para hipocomplementenemia. Exames para Shiga-toxina não foram pedidos, já que a paciente não apresentava diarreia. Nenhuma anomalia foi identificada nas imagens abdominais e encefálicas da paciente. Em função desses achados, ela foi diagnosticada com SHU causada por MAT induzida por gencitabina. A paciente foi tratada com trocas de plasma diárias e terapia renal substitutiva. Foram executadas 14 trocas de plasma no total, com resposta parcial. Concomitantemente, a paciente recebeu 1 mg/kg de prednisona por dia, 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas e duas doses de rituximabe (1 g a cada duas semanas).

Após a segunda dose de rituximabe a hemólise foi controlada, apesar da persistência do quadro de insuficiência renal aguda oligúrica. Portanto, foi realizada uma biópsia renal; a biópsia confirmou a presença de MAT ativa (Figura 1). Oito semanas após o início dos sintomas, a função renal da paciente foi plenamente recuperada; não foi observada recidiva durante o seguimento de 12 meses (Figura 2).

### DISCUSSÃO

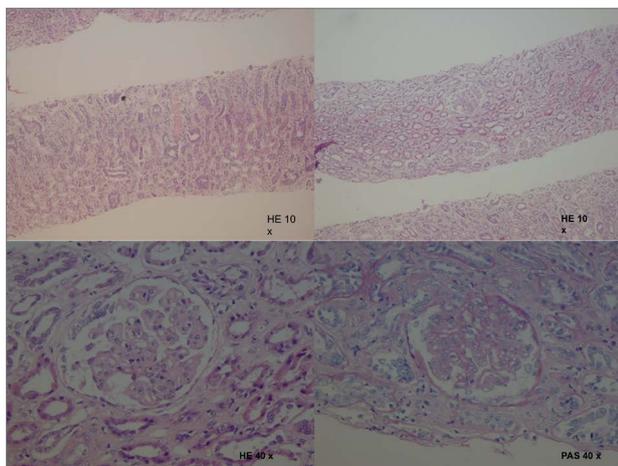
O presente artigo relata o caso de uma paciente com colangiocarcinoma em remissão tratada com gencitabina que desenvolveu MAT grave associada ao fármaco em questão e respondeu de forma favorável à terapia proposta.

**TABELA 1** RESULTADOS LABORATORIAIS

Urina de Rotina	pH	Densidade	Proteinúria	Bilirrubina	Eritrócitos	Leucócitos
	6	1020	> 300mg/dl	Positivo	11-20CAP	0-5CAP
Gases arteriais	pH	PaO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub>	PCO <sub>2</sub>	Saturado	Déficit de bases
	7,38	76 mmHg	18,3 mmol/L	27 mmHg	96%	-5,8 mmol/L
Testes sorológicos	Hemoglobina	Leucócitos	Plaquetas	PBS	Ferritina	DHL
	4,9 g/dl	4700 mm <sup>3</sup>	67000 mm <sup>3</sup>	Esquizócitos ++	1556 ng/ml	649 u/L
	Fibrinogênio	Haptoglobina	CPK total	Creatinina	BUN	Bilirrubina total
	337 mg/dl	< 10 mg/dl	20 U/L	1,82 mg/dl	36 mg/dl	0,9 mg/dl
	TP/RNI	TPT	Hepatite C	Hepatite B	Infeção por HIV	Hemoculturas
	10,8 seg/0.9	25,6 seg	Negativo	Negativo	Negativo	Negativos
Testes imunológicos	Complemento C3	Complemento C4	ANAs	ENAs	Anticardiolipina	ANCAs
	59 mg/dl	9 mg/dl	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

PBS: esfregaço de sangue periférico; BUN: nitrogênio e ureia séricos; DHL: desidrogenase láctica (DHL); ANAs: anticorpos antinucleares; ENAs: anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro e anti-La; ANCAs: anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos circulante

**Figura 1.** Biópsia renal e achados histológicos - Glomérulos colapsados, contração da alça capilar, obliteração luminal, microtrombose, congestão glomerular e hemácias fragmentadas foram identificados; esses achados são compatíveis com microangiopatia trombótica. Debris celulares e cilindros nos túbulos também foram observados, indicando presença de dano tubular agudo associado.



A gencitabina é utilizada no tratamento de neoplasias malignas tais como tumores pancreáticos, colangiocarcinoma, hepatocarcinoma, linfoma, câncer de bexiga e câncer de mama.<sup>5</sup> Em 1994, Casper *et al.* descreveram pela primeira vez a associação entre gencitabina e SHU, em estudo que incluiu pacientes com adenocarcinoma pancreático tratados com quimioterapia.<sup>6</sup> Mais tarde, a SHU associada a gencitabina foi descrita no tratamento de várias neoplasias malignas; mais especificamente, a patologia em questão apresentou incidências entre 0,015% e 2,2%,<sup>7,8</sup> ainda que tais valores sejam

subestimados em função da subnotificação de casos de SHU.<sup>5</sup>

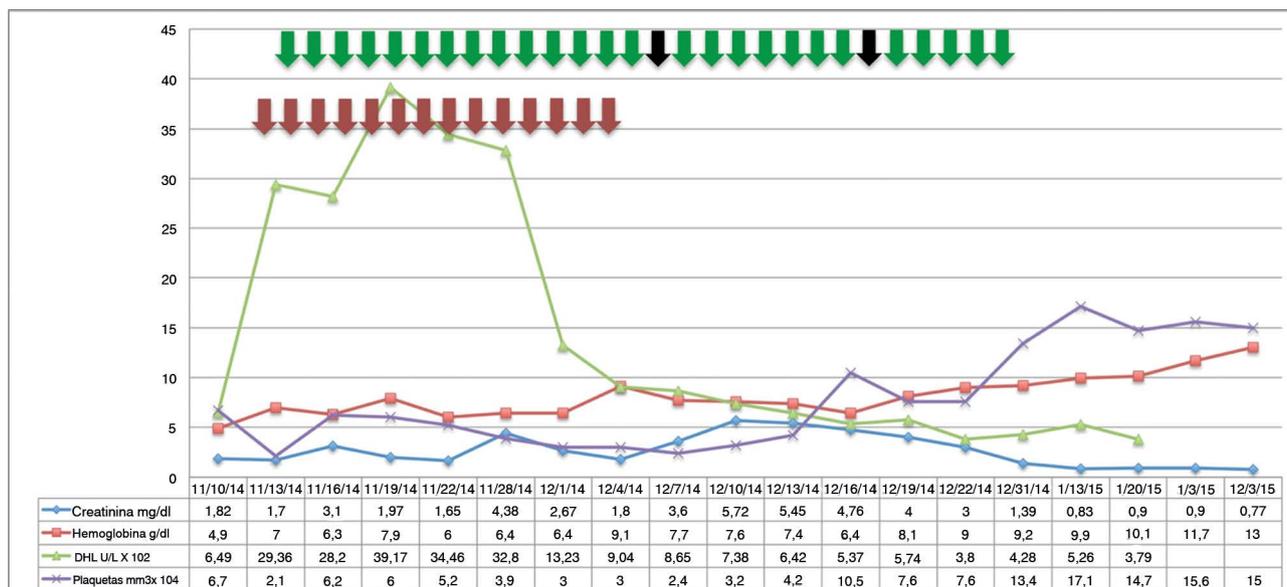
O mecanismo exato do surgimento da SHU causada por gencitabina ainda não foi desvendado. Dentre várias hipóteses, a teoria que tem recebido maior destaque diz que lesões diretas às células endoteliais levariam a edema celular, separação do endotélio de sua membrana basal e formação de microtrombos como efeito colateral da ativação de fatores de inflamação, coagulação, crescimento, ativação plaquetária, pró-trombóticos e quimiotáticos.<sup>9</sup>

Outra teoria, que tem no sistema imune sua base, sugere que complexos circulantes se formam e deflagram a agregação e deposição de plaquetas em áreas de lesão endotelial na microcirculação ou que anticorpos contra auto-antígenos se formam após as lesões endoteliais induzidas pela gencitabina.<sup>10</sup> Alguns autores propuseram que anticorpos contra a enzima ADAMTS-13 são produzidos; como resultado, os grandes multímeros de von Willebrand não podem ser clivados, levando a ativação plaquetária e trombose capilar.<sup>1,9</sup>

Nenhuma dessas teorias foi confirmada. Contudo, foi demonstrado que a interrupção da administração de gencitabina pode levar à resolução do quadro de SHU e que sua reintrodução pode levar a recidiva; tais achados corroboram a existência de uma associação causal entre gencitabina e SHU.<sup>5</sup>

De forma geral, as doses cumulativas de gencitabina relatadas na literatura chegam a 20.000

**Figura 2.** Evolução dos exames laboratoriais durante o tratamento - A evolução dos parâmetros laboratoriais durante o decurso dos seguintes tratamentos: 14 sessões de troca de plasma (setas vermelhas); hemodiálise de 16 de novembro de 2014 a 31 de dezembro de 2014 (setas verdes); e duas doses de rituximabe (setas pretas). Os valores de DHL são apresentados em escala 1x102; os valores de plaquetas utilizam uma escala 1x104.



mg/m<sup>2</sup> ou seis ciclos, apesar de haver casos em que a SHU ocorreu após uma única dose. O risco para SHU é aumentado em regimes de combinação de agentes quimioterápicos. Na maioria dos casos, é difícil determinar se a presença de SHU se deve ao tumor maligno pré-existente ou se ao regime terapêutico do paciente; no entanto, o controle deficiente da doença, evidenciado por lesões não resolvidas ou metástase, e a deterioração do quadro clínico após a interrupção da quimioterapia oferecem evidências que corroboram a possível deflagração da SHU por uma neoplasia subjacente.<sup>5,11</sup>

Várias estratégias terapêuticas para a SHU associada a gencitabina foram propostas. Contudo, a única abordagem claramente suportada por evidências é a suspensão completa do medicamento; após a interrupção do tratamento com gencitabina, a recuperação clínica foi observada entre 50% e 100% dos casos nas principais coortes descritas.<sup>5-8</sup> Não obstante, há casos em que os pacientes não apresentam resposta; nessa hipótese, a mortalidade geral pode chegar a 50%.<sup>5</sup> Corticosteroides já foram experimentados no tratamento de casos refratários, com resultados controversos. Os principais resultados relacionados a corticoterapia descritos na literatura giraram em torno do uso de 1 mg/kg por dia de prednisona por períodos variados.<sup>5,6,11</sup> Um relato também descreveu respostas satisfatórias para 200 mg/dia de doxiciclina, que pode refletir seu possível papel imunomodulador na SHU associada a gencitabina.<sup>5</sup>

Apesar dos progressos na compreensão da MAT, a troca de plasma ainda é o tratamento padrão para esse tipo de distúrbio; mais especificamente, as trocas de plasma são iniciadas imediatamente após o estabelecimento de suspeita clínica de MAT, com taxas de sucesso variadas.<sup>12</sup> Entretanto, em casos de SHU associada a quimioterapia, o papel das trocas de plasma é polêmico, ainda que o tratamento continue a ser recomendado pelas diretrizes da American Society for Apheresis.<sup>13</sup>

Alguns relatos descreveram respostas adequadas a esta intervenção; mais especificamente, a revisão da literatura de Izzedine *et al.* com um total de 706 pacientes, identificou que 85% dos mesmos responderam a trocas de plasma conjuntamente com corticoterapia.<sup>5</sup> Contudo, outros resultados, tais como os achados publicados por Gore *et al.*<sup>14</sup> em uma revisão de 44 casos de 2009, não corroboram os benefícios da troca de plasma. Um fator de

confundimento que impede a formação de uma conclusão definitiva é que os pacientes tratados com troca de plasma estavam mais doentes que aqueles que não receberam plasmaferese. O número necessário de trocas de plasma no tratamento da SHU associada a quimioterapia também não foi claramente definido; relatos citam até 30 trocas antes de respostas positivas serem observadas.<sup>5</sup>

Vários relatos na literatura sugerem que a administração de rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20) representa um tratamento atraente em casos refratários de MAT associada a gencitabina; o fármaco consegue produzir respostas favoráveis por conta da associação da patologia em questão com imunocomplexos, como indicado no nosso caso pela redução dos níveis séricos de complemento.<sup>14,15</sup>

Muitas incertezas ainda permanecem em casos de MAT associada a gencitabina, e a incidência de SHU induzida por gencitabina continua a crescer por conta do amplo uso desse medicamento isoladamente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos. Portanto, os profissionais da saúde devem estar alertas para identificar precocemente e tratar em tempo hábil a SHU induzida por gencitabina, de modo a reduzir a morbidade e a mortalidade ligadas à síndrome.

Fontes da literatura recomendam que todos os pacientes em tratamento com gencitabina tenham avaliados seus marcadores basais de hemólise antes de cada ciclo, e que os profissionais da saúde estejam atentos a indicações como hipertensão descontrolada, edema pulmonar ou periférico, déficits neurológicos e perdas de função renal.<sup>5,6,9,11</sup>

No caso relatado no presente artigo, optamos por abordagens terapêuticas para a SHU induzida por gencitabina com benefícios comprovados pela literatura. Portanto, além de suspender a administração de gencitabina, a paciente foi submetida a diálise e transfusões de suporte, terapia com plasma, corticoterapia, rituximabe e doxiciclina (em função das propriedades imunomoduladoras citadas por Izzedine).<sup>5</sup> Foi observada melhora clínica, mas não podemos tirar conclusões com relação a qual dos tratamentos foi o mais eficaz no caso descrito.

## REFERÊNCIAS

1. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:565-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2013.02.006>

2. Kessler CS, Khan BA, Lai-Miller K. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a hematological emergency. *J Emerg Med* 2012;43:538-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.01.027>
3. Petruzzello-Pellegrini TN, Marsden PA. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: advances in pathogenesis and therapeutics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:433-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e328354a62e>
4. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013;33:508-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.003>
5. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, Mercadal L, Tostivint I, Rixe O, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3038-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl507>
6. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Heelan RT, Brown TD, Flombaum CD, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994;12:29-34. PMID: 7960602 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00873232>
7. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999;85:2023-32. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990501\)85:9%3C2023::AID-CNCR21%3E3.0.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990501)85:9%3C2023::AID-CNCR21%3E3.0.CO;2-2)
8. Desramé J, Duvic C, Bredin C, Béchade D, Artru P, Brézault C, et al. Hemolytic uremic syndrome as a complication of gemcitabine treatment: report of six cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 2005;26:179-88.
9. Vega J, Parodi C, Méndez GP, Goecke H. Hemolytic-uremic syndrome associated with gemcitabine use: report of one case. *Rev Med Chil* 2013;141:797-802. PMID: 24121585
10. Walter RB, Joerger M, Pestalozzi BC. Gemcitabine-associated hemolytic-uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002;40:E16. PMID:12324937 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.35758>
11. Sadjadi SA, Annamaraju P. Gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome. *Am J Case Rep* 2012;13:89-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.882858>
12. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014;164:759-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12718>
13. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013;28:145-284. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21276>
14. Gore EM, Jones BS, Marques MB. Is therapeutic plasma exchange indicated for patients with gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome? *J Clin Apher* 2009;24:209-14.
15. Bharthuar A, Egloff L, Becker J, George M, Lohr JW, Deeb G, et al. Rituximab-based therapy for gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome in a patient with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a case report. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:177-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-008-0900-x>