

Síndrome hemolítico-urémico en el trasplante cardiaco producido por sirolimus. Descripción de un caso

Sr. Editor:

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) se caracteriza por la tríada anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. La fisiopatología exacta es desconocida. Las teorías que se han propuesto han sido múltiples; sabemos que no todos los SHU son iguales entre sí y que hay una gran heterogeneidad en los hallazgos clínicos, analíticos y microscópicos, puesto que son heterogéneos los mecanismos que lo producen¹. Parece que la alteración de base es la lesión del endotelio vascular con la liberación de factores que promueven la agregación plaquetaria; por ejemplo, la asociación de *E. coli* con el SHU es mediada por la producción de una citotoxina cuyo mecanismo de daño endotelial está bien descrito; no así en el caso del SHU mediado por fármacos.

La causa más frecuente en el trasplante de un órgano sólido es la ciclosporina. La segunda es un episodio de rechazo agudo del injerto; éste precede la instauración del SHU en el 30-50% de los casos².

Presentamos el caso de un varón de 61 años, trasplantado cardiaco 13 años antes, que acudió al hospital por mal estado general y fiebre (38,5 °C) sin foco etiológico. Como complicaciones tras el trasplante cardiaco había desarrollado múltiples carcinomas epidermoides cutáneos tratados con braquite-

rapia y cirugía. Debido a las continuas recidivas tumorales se modificó la inmunosupresión y se sustituyó la ciclosporina por sirolimus, reduciendo la dosis de micofenolato mofetilo y manteniendo los corticoides. A los 15 días del cambio, el paciente acudió al hospital. La exploración mostró afección del estado general con hematomas en el tronco y exploración cardiológica normal. La analítica reveló una creatinina de 5 mg/dl (previamente, 2,5 mg/dl), una trombopenia de 71.000/ l y una anemia con una hemoglobina de 6,2 g/dl, con esquistocitos y marcadores hemolíticos positivos (LDH, 650 mg/dl), coagulación normal, concentraciones de sirolimus de 10 ng/dl y valores de ácido micofenólico de 2 ng/ml. La ecocardiografía, el electrocardiograma y la radiografía de tórax fueron normales. Los hallazgos analíticos nos hicieron sospechar un SHU. Ante la ausencia de un cuadro infeccioso previo y de signos de rechazo en la biopsia endocárdica que pudieran ser desencadenantes, y dada la reciente introducción de sirolimus, se consideró éste como factor etiológico, cuyos niveles en sangre estaban en rango terapéutico. Retiramos el sirolimus, sustituyéndolo por ciclosporina y manteniendo el micofenolato mofetilo y los corticoides. Se realizaron varias sesiones de plasmaféresis y transfusiones de concentrados de hematíes. La evolución fue favorable y el paciente permaneció afebril, con buen estado general y mejoría de los parámetros de función renal (creatinina de 2,6 mg/dl, hemoglobina de 8,3 g/dl con desaparición de los marcadores de hemólisis y recuento plaquetario de 250.000/ l).

Los trasplantados renales tienen un riesgo significativo de SHU recurrente. Asimismo, su asociación con la ciclosporina está bien documentada y el sirolimus ha sido utilizado como terapia de rescate tras un SHU inducido por ciclosporina³. En los últimos años, sin embargo, se han publicado algunos casos de SHU en trasplantados renales en relación con sirolimus aislado o, con más frecuencia, sirolimus junto con ciclosporina^{3,4}. Hay poca experiencia en trasplantados cardiacos y los casos publicados están en relación con la ciclosporina o el tacrolimus^{2,5}.

El diagnóstico de una relación causal entre sirolimus y el SHU se realiza por exclusión de otras causas y la proximidad en el tiempo. En nuestro paciente, las concentraciones de sirolimus estaban en rango terapéutico, al igual que en otros casos revisados³, por lo que el daño no parece atribuible a sobredosis.

El sirolimus, un macrólido natural de *Actinomyces*, es un inmunosupresor con un potente efecto antiproliferativo que parece disminuir la aparición de tumores secundarios⁶, por lo que lo usamos en un paciente con tumores cutáneos recidivantes.

En varios casos publicados de trasplantados renales con SHU en relación con sirolimus se describe una mejoría clínica y analítica importante, pero sin la recuperación completa de la función renal, lo que se atribuye a un diagnóstico y un tratamiento tardíos⁵. Nuestro paciente sí mejoró su función renal. Sin embargo, y atendiendo a la experiencia en trasplantados de otros órganos, consideramos que ante un cambio en la inmunosupresión, como puede ser la introducción de sirolimus, se debe realizar un cuidadoso control de los marcadores de hemólisis para un diagnóstico y tratamiento precoz del SHU.

María T. Izquierdo, Luis Almenar,
Luis Martínez-Dolz y José A. Moro

Servicio de Cardiología. Hospital La Fe.
Valencia. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remuzzi G, Hus and TTP. Variable expression of a single entity. *Kidney Int.* 1997;32:292-308.
2. Mercadal L, Petitcherc T, Assogba U, Beaufils H, Deray G. Hemolytic and uremic syndrome after heart transplantation. *Am J Nephrol.* 2000;20:418-20.
3. Robson M, Cote I, Abbs I, Koffman G, Goldsmith D. Thrombotic micro-angiopathy with sirolimus-based immunosuppression: potentiation of calcineurin-inhibitor-induced endothelial damage? *Am J Transplant.* 2003;3:324-7.
4. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1058-68.
5. Walder B, Ricou B, Suter PM. Tacrolimus (FK 506)-induced hemolytic uremic syndrome after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:1004-6.
6. Yakupoglu YK, Buell JF, Woodle S, Kahan BD. Individualization of immunosuppressive therapy III. Sirolimus associated with a reduced incidence of malignancy. *Transplant Proc.* 2006;38:358-61.