

Sindrome Emolitica Uremica Atipica dopo trattamento con Docetaxel

Nefrologo in corsia

Alessandro Francesco Colombo, Rosalia Boito, Francesca Bova, Sebastiano Greco, Rosita Lucà, Arcangelo Sellaro, Giuseppe Rizzuto

U.O. Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio" Crotone

Corrispondenza a:

Dott. Alessandro Francesco Colombo
U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Giovanni di Dio",
Via Bologna
88900 Crotone, Italia
Tel/Fax 0962924346
E-mail: alefcol@libero.it



Alessandro
Francesco
Colombo

ABSTRACT

E' il caso clinico di un paziente affetto da carcinoma squamoso del glande con metastasi linfonodali bilaterali inguinali e pelviche in trattamento con somministrazioni settimanali di Docetaxel. Dopo 2 cicli di terapia, il paziente sviluppava una Sindrome Emolitica Uremica atipica (SEUa) trattata con infusioni di plasma fresco congelato, emodialisi ed antibiotici. A causa di una severa complicanza settica secondaria ad estesa ascessualizzazione di un linfonodo metastatico, l'utilizzo dell'Eculizumab non è stato possibile. Il paziente è sopravvissuto alla SEUa ed è in trattamento emodialitico periodico.

PAROLE CHIAVE: Docetaxel, eculizumab, SEUa.

ABSTRACT

The purpose of this study is to describe the clinical case of a patient suffering from a gland carcinoma with bilateral inguinal and pelvic lymph node metastases in treatment with weekly administrations of Docetaxel.

After two therapy cycles, the patient developed an atypical uremic hemolytic Syndrome (SEUa), treated with infusions of frozen fresh plasma, hemodialysis, and antibiotics.

Because of a severe septic secondary complication on an extensive lymph node abscess, the administration of Eculizumab was not possible.

The patient survived the mentioned Syndrome and is currently in periodic dialysis treatment.

KEYWORDS: aHUS, Docetaxel, Eculizumab.

Introduzione

Il Docetaxel, un taxanosemi-sintetico di seconda generazione, è un antineoplastico caratterizzato da un ampio spettro di proprietà antitumorali. Il suo principale meccanismo d'azione consiste nel legarsi e stabilizzare la tubulina inibendo così lo smontaggio del microtubulo e provocando l'arresto del ciclo cellulare alla fase G2/M e quindi la morte cellulare. Questo farmaco inibisce diversi fattori pro-angiogenetici come il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e presenta proprietà immuno-modulatorie e pro-infiammatorie per stimolazione di diversi mediatori della risposta infiammatoria. Il Docetaxel è approvato dalla "Food and Drug Administration" (FDA), in mono-terapia o associato ad altri chemioterapici, per il trattamento dei tumori al seno, non a piccole cellule del polmone, prostatico refrattario alla terapia ormonale, a cellule squamose del capo e del collo e dell'adenocarcinoma gastrico (1). La SEUa è associata molto raramente alla somministrazione di Docetaxel, anche se sono descritti molti casi con altri chemioterapici (2). Noi descriviamo il caso di SEUa in un paziente affetto da carcinoma squamoso del glande metastatico ai linfonodi loco-regionali dopo trattamento con Docetaxel quale terapia di seconda linea.

Presentazione del caso

A.C, maschio caucasico di 52 anni, a cui veniva posta diagnosi di carcinoma squamoso del glande nel Maggio 2015 e quindi sottoposto ad intervento di amputazione parziale del pene e contestuale linfo-adenectomia inguinale bilaterale. Da Giugno 2015 eseguiva cicli chemioterapici con: Cisplatino e 5-Fluor-Uracile fino a Settembre 2015 e successivamente con Cisplatino e Docetaxel contestualmente a cicli di radioterapia regionale. Sospeso il Cisplatino per neurotossicità, si continuava con Docetaxel fino a Luglio 2016. La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) del Luglio 2016 segnalava una parziale risposta terapeutica a livello del linfonodo inguinale sinistro e si continuava pertanto con terapia di mantenimento a base di Capecitabina Metronomica. A Novembre 2016, per l'interessamento neoplastico inguinale sinistro esteso a livello iliaco-otturatorio e scrotale, si riavviava chemioterapia con Docetaxel di cui eseguiva solo 2 cicli mono-settimanali a causa di una severa anemizzazione motivo per cui veniva ricoverato in Oncologia. All'ingresso, gli esami di laboratorio evidenziavano aumentati valori di creatinemia e lattatodeidrogenasi (LDH), piastrinopenia, lieve aumento della bilirubinemia. Negativa l'anamnesi per alterazioni dell'alvo. Rx torace esente da focolai infettivi. Durante la degenza, dato il progressivo peggioramento dei parametri renali ed ematologici, si avviava specifico iter diagnostico. All'ecografia si documentavano reni bilateralmente nei limiti dimensionali della norma ma con parenchima diffusamente iperecogeno, ai limiti inferiori della norma, e piramidi ipoecogene mentre al Doppler si evidenziavano aumentati valori di indici di resistenza intraparenchimali (Figura 1).

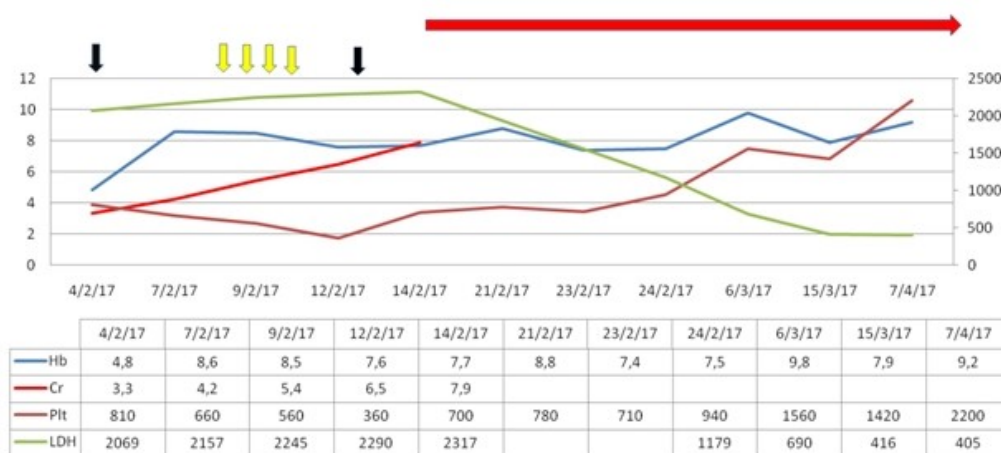
Figura 1.



Ecografia renale: reni bilateralmente nei limiti dimensionali con parenchima diffusamente iperecogeno ed aumentati Indici di Resistenza (IR).

In decima giornata, valutate le condizioni cliniche-laboratoristiche (ulteriore peggioramento della funzionalità renale, sovraccarico idrico con contrazione della diuresi), si rendeva necessario trattamento emodialitico sostitutivo. Gli esami coagulativi risultavano nella norma, bassa l'aptoglobina, test di Coombs (diretto ed indiretto) negativo, presenti diversi schistociti allo striscio di sangue periferico, complemento C3 e C4 nella norma, ADAMTS 75,6%, attualmente in corso le indagini genetiche. Delineato il quadro di una SEUa, si avviava quindi terapia con infusioni di plasma fresco congelato (totale 8 sacche) seguito da graduale miglioramento del quadro ematologico (progressiva normalizzazione delle piastrine, stabilità dell'emoglobinemia) ma non nefrologico (permaneva l'anuria) (Figura 2).

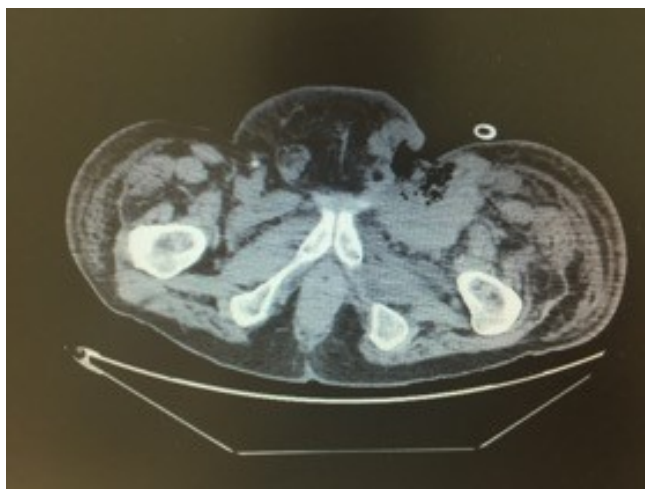
Figura 2



Freccia nera: infusione di 2 sacche di globuli rossi concentrati; freccia gialla: infusione di 2 sacche di plasma fresco congelato; freccia rossa: avvio terapia emodialitica. Hb: emoglobina (g/dL).

Tuttavia, a causa della presenza di uno stato settico secondario ad esteso ascesso di linfonodo inguinale sinistro (Figura 3), il paziente veniva indirizzato presso il Centro di Oncologia Chirurgica di riferimento che giudicava purtroppo inoperabile la situazione presentatasi. In considerazione di tale condizione, si è ritenuto opportuno proseguire specifica terapia antibiotica (tampone ferita positivo per Klebsiella p.) e non praticare, al momento, l'Eculizumab.

Figura 3



TC addomino-pelvica senza m.d.c.: "...in fossa iliaca sinistra, voluminosa raccolta ascessuale a pareti ispessite...con rapporti di continuità/contiguità lateralmente con il muscolo ileo-psoas, anteriormente con il muscolo retto e medialmente con la vescica...ingloba l'arteria iliaca esterna di sinistra"

Discussione

La SEUa è una patologia sistemica rara mediata da una disregolazione del complemento con un tasso di mortalità elevatissimo nelle condizioni non trattate. Il coinvolgimento renale è presente in circa il 95% dei casi ed incirca il 50% dei casi si ha un'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale con necessità ad iniziare un trattamento sostitutivo (3).

Attualmente il termine di SEUa si riferisce ad un eterogeneo gruppo di condizioni caratterizzate da una microangiopatia trombotica complemento-mediata con coinvolgimento renale in cui sono chiamati in causa molteplici meccanismi che hanno come target la cellula endoteliale. Il danno endoteliale è determinato dalla disregolazione della cascata della via alterna del complemento con finale formazione del complesso terminale C5b-9 ad azione citolitica (4, 5).

L'endoteliopatia determina conseguentemente la formazione di trombi a livello micro- e macrovascolare, anemia emolitica microangiopatica, piastrinopenia e danno d'organo. L'anemia emolitica nella SEU è negativa ai test di Coombs e ciò permette di differenziarla da altre condizioni quali ad esempio la Sindrome di Evans la quale riconosce invece una eziologia autoimmune (6). Un'altra situazione, relativamente frequente nei pazienti oncologici, è lo sviluppo di una Coagulazione Intravasale Disseminata (CID) caratterizzata da un'attivazione della cascata coagulativa con formazione di trombi diffusi a livello del microcircolo, presenza di schistociti, consumo di piastrine, fibrina e fattori della coagulazione e successiva attivazione della fibrinolisi. La diagnosi differenziale si basa sulla normalità dei test della coagulazione nella SEU (6). Infine un'attività dell'ADAMTS13 > 5% esclude una Porpora Trombotica Trombocitopenica (7).

La stretta associazione temporale tra l'avvio del chemioterapico e la manifestazione della classica triade sintomatologica (anemia emolitica non immunologica, piastrinopenia ed insufficienza renale acuta) rende verosimilmente il Docetaxel l'imputato determinante la SEUa, anche se in letteratura sono presenti pochissimi casi di SEUa scatenata dal Docetaxel (8, 9). Altri chemioterapici invece riconoscono una frequenza più evidente quali ad esempio mitomicina, il cisplatino, la vincristina, la gemcitabina, ect. (2, 4). Raramente i pazienti esposti a tali chemioterapici presentano anche delle mutazioni genetiche. La SEUa indotta dai farmaci è comunque indistinguibile da un punto di vista clinico-laboratoristico rispetto alle altre cause di SEUa (4).

Le attuali evidenze scientifiche indicano quale trattamento di prima scelta l'Eculizumab, anticorpo monoclonale umanizzato che si lega alla componente C5 del complemento e blocca la formazione di attacco alla membrana C5b-9 (4, 10). Tuttavia, alla luce delle condizioni cliniche del paziente gravate da una severa ascessualizzazione di un voluminoso linfonodo metastatico inguinale si è ritenuto opportuno praticare, al momento, terapia con infusione di plasma fresco congelato e trasfusioni di emazie concentrate associate a terapia sostitutiva renale extracorporea. Ciò ha consentito, assieme ad una specifica antibiotico-terapia, un netto miglioramento delle condizioni cliniche generali con recupero del quadro ematologico impedendo, al momento, le letali conseguenze della SEUa.

Conclusioni

Lo sviluppo di una SEUa dopo somministrazione di Docetaxel, a distanza di 6 mesi dallo stesso trattamento, rende ragione dei meccanismi fisiopatologici ancora poco noti riguardo all'innescamento della microangiopatia trombotica complemento mediata. Il precoce riconoscimento del quadro clinico-laboratoristico ha evitato comunque importanti conseguenze sistemiche data l'elevata mortalità della SEU. La tempestiva somministrazione di plasma fresco congelato, supportata dal trattamento emodialitico e dall'infusione di emazie concentrate, è stato in questo caso il trattamento di scelta. L'esperienza del "case report" suggerisce che i pazienti oncologici con

problematiche nefrologiche, anche iniziali, costituiscano un'importante opportunità di ampliamento delle competenze di entrambe discipline.

BIBLIOGRAFIA

1. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201525s002lbl.pdf
2. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *SeminThrombHemost.* 2005;31:681-690
3. Loirat C., Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 60
4. Carla M. Nester, Thomas Barbour, Santiago Rodriguez de Cordoba, Marie Agnes Dragon-Durey, Veronique Fremeaux-Bacchi, Tim H.J. Goodship, David Kavanagh, Marina Noris, Matthew Pickering, Pilar Sanchez-Corral, Christine Skerka, Peter Zipfel, Richard J.H. Smith. Atypical aHUS: State of the art. *Molecular Immunology* 67 (2015) 31–42
5. Noris M, Remuzzi G Atypical hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine* 2009 Oct 22;361(17):1676-87
6. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, et al. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer.* 1999;85:2023-2032
7. Elliott MA, Nichols WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome, concise review for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1154-1162
8. Citarrella P., Gebbia V., Teresi M. Hemolytic uremic syndrome after chemotherapy with gemcitabine and taxotere: a case report. *Anticancer Res.* 2002; 22(2b): 1183–1185
9. Siau K, Varughese M. Thrombotic microangiopathy following docetaxel and trastuzumab chemotherapy: a case report. *Med Oncol.* 2010;27:1057-1059
10. Faguer S, Huart A, Frémeaux-Bacchi V et al. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clinical Kidney journal* 2013 Oct;6(5):484-5