

NEFROLOGO IN CORSIA

Sindrome emolitico uremica atipica secondaria a chemioterapia con Oxaliplatino responsiva a Eculizumab



Fulvia Zanchelli¹, Elena Tampieri¹, Francesco Gozzetti¹, Mattia Monti¹, Davide Martelli¹, Romina Graziani¹, Eliana Zuffa², Daniele Vincenzi³, Alessandro Gamboni⁴, Andrea Buscaroli¹

Si ringrazia per la preziosa collaborazione:

Stefania Salardi⁵, Flora Peyvandi⁶, Massimo Cugno⁶

(1) Nefrologia e Dialisi - Ospedale Santa Maria delle Croci - Ravenna

(2) Ematologia - Ospedale Santa Maria delle Croci - Ravenna

(3) Servizio Trasfusionale - Ospedale Santa Maria delle Croci - Ravenna

(4) Dipartimento Oncoematologico - Oncologia di Ravenna

(5) Laboratorio di Genetica Medica settore Genetica Molecolare Centro per la Cura e lo Studio della Sindrome Emolitico Uremica - Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

(6) Medicina Interna, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti -Università degli studi di Milano - Fondazione IRCCS - Ospedale Maggiore Policlinico

Corrispondenza a: Dott.ssa Fulvia Zanchelli; U.O. 1 Viale Randi 5 - Ravenna - 48100; Tel: +39 05 44 28 56 94; Fax: +39 05 44 28 51 62; E-mail: fulvia.zanchelli@auslromagna.it

Abstract

Descriviamo il caso di una paziente affetta da adenocarcinoma del colon trattata con FOLFOX-4 (5-Fluorouracile, Acido Folinico, Oxaliplatino), con successiva comparsa di sindrome emolitico uremica atipica.

Sono presenti in letteratura dal 1999 al 2009 13 casi di SEU atipica in corso di chemioterapia con Oxaliplatino, e sono stati descritti alcuni casi sporadici. Nessuno di questi è stato trattato con Eculizumab.

Il caso che illustriamo è il primo di SEUa secondaria a Oxaliplatino trattato con Eculizumab descritto in letteratura. Il trattamento ha indotto una completa remissione della sindrome, ed è stata possibile la discontinuazione del trattamento stesso.

Nel caso esposto sono state individuate mutazioni genetiche (una variante p.Asp98Asn del gene THBD in eterozigosi, di incerto significato patogenetico in presenza dell'aplotipo a rischio CFH-H3 in omozigosi) che potrebbero avere un ruolo patogenetico nell'istituzione della SEUa in concomitanza con l'esposizione a Oxaliplatino, che potrebbe agire come trigger.

L'identificazione dell'Oxaliplatino come fattore trigger nella SEUa e la sua discontinuazione hanno consentito alla paziente la prosecuzione di un diverso trattamento chemioterapico di I linea con pari aspettativa di vita e periodo libero da sintomi.

Parole chiave: eculizumab, FOLFIRI, FOLFOX-4, mutazioni di geni complementari, Oxaliplatino, SEUa

Atypical hemolytic uremic syndrome related to Oxalyplatin Cancer Chemotherapy responsive to Eculizumab

We describe the case of a patient with adenocarcinoma of the colon treated with FOLFOX-4 (5-Fluorouracil, Folinic acid, Oxalyplatin), with subsequent appearance of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS).

From 1999 to 2009, 13 cases of atypical HUS receiving chemotherapy with oxaliplatin have been described, as well as some sporadic cases. None of these cases has been treated with eculizumab.

This is the first report of a patient with aHUS secondary to Oxalyplatin treated with Eculizumab. This treatment induced a complete remission of the syndrome and, later on, it has been discontinued with clinical and laboratory permanent remission.

We identified some genetic mutations in this patient that might have a pathogenic role in the determining aHUS when associated with exposure to Oxalyplatin.

Oxalyplatin withdrawal and its replacement to Irinotecan allowed the patient to receive first line chemotherapy continuation (FOLFIRI) with the same life expectancy and the same symptoms free period.

Key words: aHUS, complement genes mutations, eculizumab, FOLFIRI, FOLFOX-4, Oxalyplatin

Introduzione

La sindrome emolitico uremica (SEU) è una malattia rara caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica, non immune, piastrinopenia e insufficienza renale. L'Istituto Superiore di Sanità ha documentato 710 casi di SEU negli anni compresi tra il 1988 e il 2010 con un'incidenza di 0.35/100.000 casi in ambito pediatrico [1]. Nel 90% dei casi SEU è secondaria a infezione da germi Shiga-produttori (*Escherichia coli* sierotipi O157:H7, O111:H8, O103:H2, O26, ma da anche altri batteri come *Streptococcus Pneumoniae*) [2] che causano diarrea ematica. Quando la causa non è riconducibile a infezione da batteri produttori di tossina Shiga la sindrome viene definita sindrome emolitico uremica atipica (SEUa). La SEU atipica presenta elevata mortalità e perdita della funzione renale in circa metà dei casi [3] (full text).

La sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) ha come corrispettivo istopatologico la presenza di lesioni delle strutture microvascolari caratterizzate da ispessimento e distacco della membrana endoteliale della parete delle piccole arterie e dei piccoli vasi arteriosi con riduzione del calibro dei vasi e la formazione di trombi piastrinici endovasali.

Una stretta relazione tra SEUa e attivazione della via alterna del complemento è stata ben documentata negli ultimi dieci anni. Il danno endoteliale è provocato dall'attivazione della via alterna del complemento, che innesca una reazione a catena che esita nella formazione del complesso terminale C5-C9 o MAC (Membrane Attack Complex) dotato di attività citolitica, con conseguente morte cellulare.

Il passaggio del sangue attraverso i capillari e le arteriole, il cui lume è ristretto sia per il rigonfiamento ed il distacco della membrana endoteliale che per l'accumulo di materiale amorfo, conduce alla lisi meccanica dei globuli rossi, che vengono evidenziati nello striscio periferico come schistociti. La formazione di trombi endovasali determina il consumo piastrinico. Sono interessati i distretti capillari del rene (soprattutto a livello glomerulare ed arteriole), ma anche il microcircolo cerebrale, cardiaco, polmonare, del tratto GI [4].

La SEUa viene classificata in forme familiari e sporadiche, queste ultime riconducibili a varie cause tra cui sono comprese le forme da esposizione a chemioterapici. Entrambe le forme, familiari e sporadiche, sono state messe in relazione con mutazioni di geni coinvolti

nella regolazione delle proteine complementari. È possibile che un trigger agisca smascherando un deficit della regolazione del complemento [5] (full text).

La terapia della SEUa è ancora dibattuta e si avvale di terapia di sostegno, infusioni di plasma, plasma exchange. Recentemente è stato autorizzato l'uso di Eculizumab in queste forme.

Presentazione del caso

Descriviamo il caso della paziente L.K., di 57 anni, di etnia asiatica, senza precedenti clinici di rilievo fino all'Agosto 2015 quando, in seguito ad un episodio di subocclusione intestinale, è stata sottoposta a TC addominale con mezzo di contrasto con riscontro di neoplasia stenotante del sigma prossimale a carattere circonferenziale e presenza di completo sovrvertimento epatico per secondarismi [Figura 1].

La paziente è stata sottoposta a colonscopia con esecuzione di biopsie mirate sulla lesione neoplastica che hanno documentato la presenza di adenocarcinoma infiltrante ulcerato, Grado 2, B-raf, N-Ras e k-ras wild type, CEA 463.9ug/L.

È stata iniziata chemioterapia di I linea con schema FOLFOX-4, composto dall'associazione di 5-fluorouracile (5-FU, fluoropirimidina appartenente al gruppo degli anti-metaboliti) 400 mg/m² in bolo in due ore seguito da 600 mg/m² in infusione continua in 22 ore al giorno 1-2, acido folinico (AF) 200 mg/m² ai giorni 1-2 e oxaliplatino 85 mg/m² al giorno 1.

La terapia è stata iniziata in data 12/08/15 in attesa della ricerca di mutazioni di KRAS, una proteina che ha un ruolo nell'attivazione tirosin-chinasi dipendente di molti recettori, tra i quali Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), espresso dalle neoplasie coloretali. Dal punto di vista terapeutico l'assenza di mutazioni nei geni KRAS che codificano per EGFR permette di aggungere alla terapia l'anticorpo monoclonale Cetuximab.

La presenza di mutazioni di KRAS predice invece la mancata risposta a Cetuximab e una più breve sopravvivenza dei pazienti trattati. L'etnia asiatica è caratterizzata da una minor frequenza di mutazioni di KRAS (10% della razza asiatica vs 26% nella razza caucasica) [6]. In presenza di KRAS Wyld Type (non mutato) l'anticorpo monoclonale Cetuximab diretto contro EGFR può essere aggiunto a schemi di chemioterapia di I linea come FOLFOX-4 o



Figura 1.
Secondarismi epatici di adenocarcinoma del colon all'esordio di malattia

FOLFIRI, permettendo un significativo miglioramento della sopravvivenza e dell'intervallo libero da sintomi nei pazienti con carcinoma coloretale metastatizzato [7].

Lo studio KRAS della nostra paziente ha documentato l'assenza di mutazioni, ed è stato quindi aggiunto in data 09/09/15, a partire dal terzo ciclo della terapia con FOLFOX-4, infusione di Cetuximab 500 mg/m² ogni due settimane.

Dopo 5 cicli di FOLFOX-4 (gli ultimi tre cicli di FOLFOX-4 sono stati infusi con l'aggiunta di Cetuximab, l'ultima infusione di Oxaliplatino è stata praticata il 23/09/15), è stato valutato l'andamento del CEA, che ha dimostrato una significativa riduzione, passando da valori di 463.9 ug/l a 257.9 ug/l.

In data 15/10/15 la paziente ha presentato dolore e distensione addominale in presenza di importante leucocitosi (GB 22.680 cell/mm³); nel sospetto di perforazione intestinale è stata iniziata terapia con metronidazolo.

Dopo 48 ore la paziente è stata ospedalizzata per peggioramento dell'astenia e della distensione addominale e per la comparsa di sintomi neurologici (disorientamento). Gli esami laboratoristici documentavano anemia emolitica con GB 10.340 cell/mm³, Hb 7.6 g/dl, Hmt 22.8%, PTL 23.000 cell/mm³, reticolocitosi con valore assoluto 70%, marcata frammentazione eritrocitaria, iperbilirubinemia e consumo dell'aptoglobina. Sono stati inviati in laboratorio la ricerca della tossina enterica e la determinazione di ADAMTS 13. In attesa dei risultati sono state somministrate terapie di supporto (plasma e trasfusioni di GRC) e la paziente è stata sottoposta a tre sedute plasmferetiche.

La paziente ha presentato dopo tre giorni di ricovero insufficienza renale acuta anurica, edema polmonare acuto e marcata ipotensione che hanno richiesto il trasferimento in UTIC. La paziente è stata trattata con ventilazione assistita non invasiva, dopamina in infusione, CVVHDF.

Una volta esclusa la presenza di tossina enterica e alla luce della negatività di ADAMTS13 (l'attività funzionale è stata effettuata mediante saggio FRETs-VWF73, e, come da protocollo, in presenza di esame normale non è stato determinato il dosaggio degli anticorpi anti ADAMTS13) [8] è stata posta diagnosi di sindrome emolitico-uremica atipica con indicazione a trattamento con Eculizumab 900 mg ev/settimana con prima somministrazione effettuata in data 28/10/15. Sono stati inviati campioni per la determinazione di mutazioni genetiche relate alla presenza di SEUa come anche per la ricerca di anticorpi diretti contro il complemento. Al miglioramento delle condizioni di circolo è stata trasferita presso la Nefrologia proseguendo il trattamento emodialitico con modalità di bicarbonato dialisi convenzionale. La paziente è stata sottoposta a vaccinazione antipneumococcica e antimeningococcica.

Il trattamento con Eculizumab è stato seguito da sblocco della diuresi in data 13/11/15 e dalla stabilizzazione degli indici di emolisi dal 16/11/15. In data 18/11/15 è stato interrotto il trattamento emodialitico. Alla V settimana di trattamento in data 25/11/15 lo schema di Eculizumab è stato modificato (1200 UI ogni 15 giorni) e la paziente è stata dimessa il 1/12/15 con valori di creatinina 1.66 mg/dl, Hb 12 g/dl, PTL 147.000 cell/mm³, CEA 35.3 ug/l, aptoglobina ai limiti inferiori della norma, con indicazione al proseguimento di Eculizumab ogni 15 gg in Day Hospital.

Durante il successivo follow-up si è assistito a ulteriore miglioramento degli indici di funzionalità renale fino alla piena normalizzazione in assenza di segni laboratoristici di emolisi ma contemporaneamente si registrava un rialzo progressivo dei valori di CEA fino a 80.2 ug/l. Ristadiata con TC addome, è stata documentata progressione di malattia per incremento numerico e dimensionale dei secondarismi noti a livello epatico.

Ritenendo che la causa della sindrome emolitico uremica fosse da ricondurre a esposizione all'oxaliplatino e in assenza di controindicazioni alla ripresa di chemioterapia (in particolare normofunzione renale) la paziente ha ripreso chemioterapia con schema FOLFIRI che prevede l'uso di Irinotecan 180 mg/m² al giorno 1 in sostituzione dell'oxaliplatino.

La chemioterapia, ben tollerata, ha indotto la riduzione dei valori di CEA fino a 62.9 ug/l. Dopo attento monitoraggio e in assenza di attivazione degli indici di emolisi Eculizumab è stato sospeso in data 17/02/16 dopo una somministrazione complessiva di 4 infusioni da 900 mg ev la settimana, come da protocollo seguita da 7 infusioni di Eculizumab 1200 mg a cadenza bisettimanale nella fase successiva (Figura 2, Figura 3).

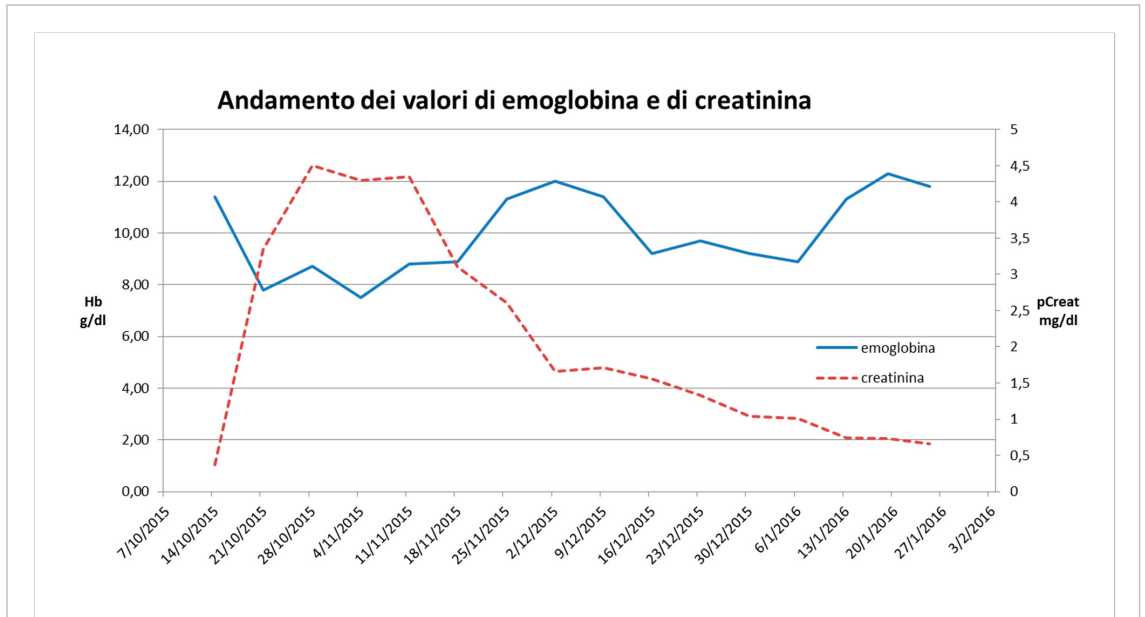


Figura 2. Andamento dei valori di emoglobina e creatinina sierica

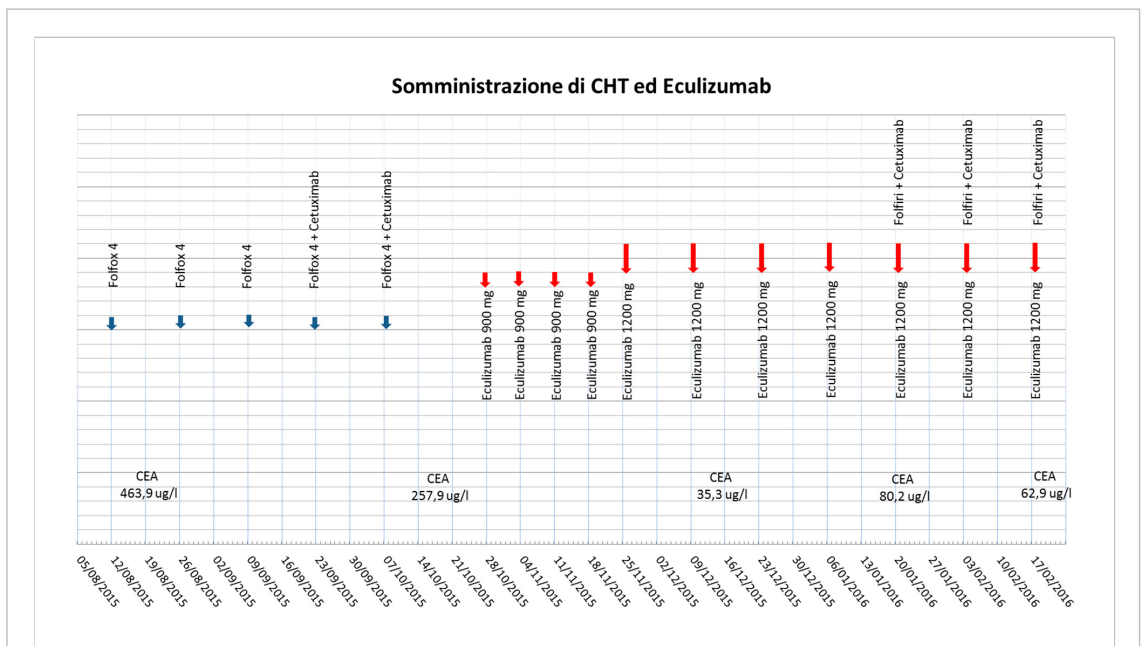


Figura 3. Riepilogo delle chemioterapie somministrate e delle infusioni di Eculizumab. In evidenza i valori di CEA

In data 16/03/16 il CEA si era ridotto ulteriormente a valori pari a 6.3 ug/l, la paziente non presentava recidiva di emolisi e la TC di stadiazione documentava una netta riduzione del numero e delle dimensioni dei secondarismi epatici [Fig. 4].

Discussione

Il meccanismo con il quale Oxaliplatino causa un danno che provoca piastrinopenia ed anemia non è ben conosciuto. Si va dalle forme con formazione di anticorpi diretti contro gli eritrociti e piastrinopenia (Sindrome di Evans) a vere CID, a microangiopatia trombotica o SEUa.

In letteratura sono stati descritti dal 1999 al 2009 13 casi di SEUa secondaria a Oxaliplatino [9] [10] (full text) In nessuno di questi casi è stato praticato trattamento con Eculizumab.

La nostra paziente è l'unico caso descritto in letteratura di SEUa secondaria a Oxaliplatino trattato con Eculizumab. Il trattamento ha indotto remissione persistente e completa della SEUa, [11] [12] (full text) [13] [13] tanto da rendere possibile la sospensione di Eculizumab.

L'aver identificato nella nostra paziente l'esposizione all'oxaliplatino quale trigger (presenza di precedenti noti e relazione temporale con la somministrazione del farmaco) ha permesso la prosecuzione del trattamento chemioterapico sostituendo all'oxaliplatino l'Irinotecan (schema FOLFIRI), e mantenendo inoltre l'infusione di Cetuximab. La terapia con FOLFIRI e Cetuximab è anche questa una chemioterapia di I linea per il carcinoma coloretale metastatizzato, e permette una aspettativa di vita e di intervallo di malattia libero sovrapponibile al trattamento con FOLFOX-4 e Cetuximab [14].

Alla ripresa del trattamento chemioterapico la paziente non ha presentato recidiva di SEUa, e questo elemento ha ulteriormente rafforzato l'ipotesi che l'agente eziologico imputato nell'evento sia stato l'Oxaliplatino (unico tra tutti gli antitumorali utilizzati precedente ad essere sospeso).

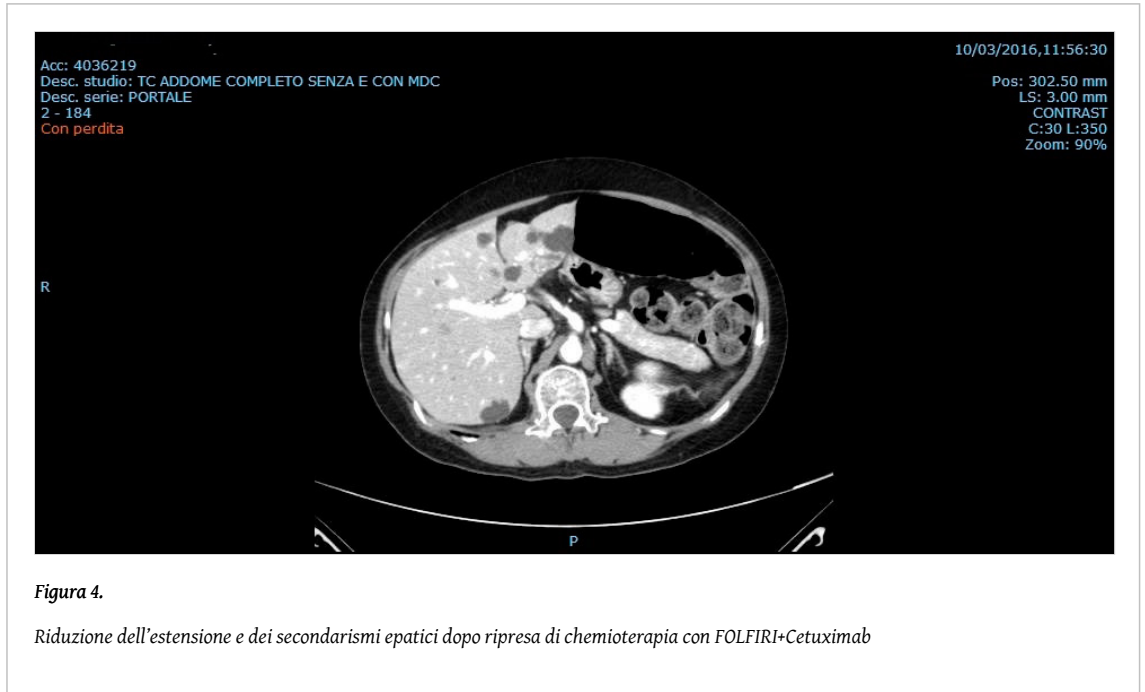
Anche il risultato dell'analisi genetica è non comune. Infatti, mutazioni genetiche sono state descritte nel 50-60% di SEUa nei geni che codificano per proteine regolatrici del complemento fattore H (CFH), fattore I (CFI) proteina cofattore di Membrana (MCP), e per i geni che codificano le componenti della C3 convertasi fattore B (CFB) e C3. Inoltre, anticorpi anti CFH sono stati identificati nel 10% dei pazienti con SEUa.

Nel caso da noi descritto l'analisi dei geni CFH, C3, CFI, MCP e CFB è risultata negativa. Anche l'analisi MLPA per la ricerca di delezioni dei geni CFH-Related e dei geni ibridi è risultata negativa. La determinazione degli autoanticorpi anti-fattore H è risultata negativa.

Abbiamo trovato sul gene THBD una variante missenso p.Asp98Asn in eterozigosi di incerto significato patogenetico, mentre l'analisi di alcuni polimorfismi del gene CFH ha evidenziato la presenza in omozigosi dell'aplotipo a rischio CFH-H3. È possibile che la variante in THBD, associata all'omozigosi dell'aplotipo CFH-H3, possa essere responsabile del quadro clinico della paziente, verosimilmente attraverso l'azione di trigger dell'Oxaliplatino, anche se non possiamo escludere la presenza di mutazioni a carico di altri geni coinvolti nella patogenesi della SEU.

Conclusioni

Il trattamento con Eculizumab nel caso descritto ha consentito la remissione completa della sindrome. È stato possibile sospendere il trattamento emodialitico con recupero di valori di funzione renale normale. Non si sono verificati eventi avversi di rilievo in corso di sommi-



nistrazione di Eculizumab e alla sospensione del farmaco non si sono verificate recidive di malattia emolitica.

Il pieno recupero funzionale unitamente all'identificazione di Oxaliplatino ha consentito la ripresa di chemioterapia di I linea alla quale la paziente aveva presentato buona risposta clinica.

Bibliografia

- [1] Scavia G, Caprioli A. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza della Sindrome Emolitico Uremica pediatrica e delle infezioni da E. coli produttore di verocitotossina, in Italia (1988-2010). Registro Italiano Sindrome Emolitico Uremica
- [2] Noris M, Remuzzi G Atypical hemolytic-uremic syndrome. The New England journal of medicine 2009 Oct 22;361(17):1676-87
- [3] Schieppati A, Ruggerenti P, Cornejo RP et al. Renal function at hospital admission as a prognostic factor in adult hemolytic uremic syndrome. The Italian Registry of Haemolytic Uremic Syndrome. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 1992 May;2(11):1640-4 (full text)
- [4] Mele C, Noris M [Hemolytic uremic syndrome]. Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia 2007 Jan-Feb;24(1):23-33
- [5] Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2013 Mar;13(3):663-75 (full text)
- [6] Lemoine A, Saffroy R, Bosselut N et al. The prevalence of EGFR and KRAS mutations in a population of African immigrants in France is closer to that of Asian populations than to white Europeans Cancer Res October 1, 2014 74; 2231
- [7] Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009 Dec 10;27(35):5924-30
- [8] Mancini I, Valsecchi C, Lotta LA et al. FRET5-VWF73 rather than CBA assay reflects ADAMTS13 proteolytic activity in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura patients. Thrombosis and haemostasis 2014 Aug;112(2):297-303
- [9] Cobo F, De Celis G, Pereira A et al. Oxaliplatin-induced immune hemolytic anemia: a case report and review of the literature. Anti-cancer drugs 2007 Sep;18(8):973-6
- [10] Dahabreh I, Tsoutsos G, Tseligas D et al. Hemolytic uremic syndrome following the infusion of oxaliplatin: case report. BMC clinical pharmacology 2006 Sep 12;6:5 (full text)
- [11] Kim JJ, Waller SC, Reid CJ et al. Eculizumab in atypical haemolytic-uraemic syndrome allows cessation of plasma exchange and dialysis. Clinical kidney journal 2012 Feb;5(1):34-6
- [12] Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). BMJ open 2013 Nov 4;3(11):e003573 (full text)

[13] 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

[14] Colucci G, Gebbia V, Paoletti G et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced

colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005 Aug 1;23(22):4866-75