

ΟΞΕΙΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΕΚΡΩΣΗ ΝΕΦΡΩΝ ΣΕ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΝΧΡΟΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τσάμης Ι., Παναγιώτου Ε., Αναγνώστακης Μ., Γομάτου Γ., Γραμουςτιάνου Μ., Τρότζας Ι., Συρίγος Ν., Βαθιώτης Ι., Κοττέας Η.

ΕΚΠΑ Γ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΝΝΘΑ ΣΩΤΗΡΙΑ

ABSTRACT

Παρουσιάζουμε εδώ την περίπτωση ενός άνδρα 60 ετών με ΜΜΚΠ που ανέπτυξε δυσλειτουργία των νεφρών, μετά την πρώτη δόση συνδυασμένης θεραπείας με Carboplatin/Pemetrexed και αντι-PD-1 αναστολέα Pembrolizumab. Καταγράφηκε αρχικά τετραπλάσια αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Η νεφρική βιοψία αποκάλυψε οξεία σωληναριακή νέκρωση χωρίς πάχυνση των σπειραματικών βασικών μεμβρανών και ο ανοσοφθορισμός έδειξε κοκκώδεις εναποθέσεις IgA στο μεσαγγειακό χώρο. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με θεραπεία υψηλής δόσης πρεδνιζολόνης και προσωρινή διακοπή της αντικαρκινικής θεραπείας, που και οι δύο οδήγησαν σε ύφεση των συμπτωμάτων και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, χωρίς όμως την επαναφορά της στα αρχικά επίπεδα.

Η νεφρίτιδα μετά από τον πρώτο κύκλο με χημειο-ανοσοθεραπεία είναι σπάνια επιπλοκή και η βιοψία νεφρού είναι απαραίτητη για την διαφορική διάγνωση.

INTRODUCTION

Η θεραπεία ως αποτέλεσμα συνδυασμού χημειοθεραπείας-ανοσοθεραπείας έχει γίνει πρόσφατα το πρότυπο φροντίδας για ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Το pembrolizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα του “προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1)”, ο οποίος βρίσκεται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος (T-κύτταρα) και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση του με τον συνδέτη PD-L1, ο οποίος εκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα και έχει εγκριθεί για διάφορους τύπους καρκίνου.

Ωστόσο, η χρήση ανοσοθεραπείας μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση διαφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό, όπως η διάμεση πνευμονία, η κολίτιδα, ο διαβήτης τύπου 1 και η νεφρική δυσλειτουργία. Επιπλέον, η χημειοθεραπεία είναι μια πολύ γνωστή αιτία νεφρικής βλάβης. Ωστόσο, όσον αφορά την επιβίωση του ασθενούς, το όφελος από την συνδυαστική και όχι διαδοχική χρήση τους είναι επαρκώς αποδεδειγμένο και ο αυξημένος σχετικός κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες δικαιολογείται εν μέρει.

Κατά την σταδιοποίηση ο ασθενής διαγνώστηκε με στάδιο 4 ΜΜΚΠ με νόσο και στους δυο πνεύμονες, καθώς επίσης και με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις, έχοντας, ωστόσο, καλό PS. Για τις οστικές μεταστάσεις διενεργήθηκε ακτινοθεραπεία και, ακολούθως, προγραμματίστηκε ραντεβού για ενδοφλέβια θεραπεία. Τρεις εβδομάδες αργότερα, ο ασθενής επισκέφτηκε το τμήμα για την προγραμματισμένη έγχυση του δεύτερου κύκλου της συνδυασμένης θεραπείας. Παραπονέθηκε για κόπωση και απώλεια όρεξης και ανέφερε αποχρωματισμό των ούρων, σταδιακά μια εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας.

METHODS AND MATERIALS

Ανασκόπηση περιστατικού, για να επισημάνουμε την πιθανότητα της οξείας σωληναριακής νέκρωσης με το συνδυασμό carboplatin/pemetrexed/pembrolizumab από τον πρώτο κύκλο θεραπείας

RESULTS

Κατά την φυσική εξέταση ανιχνεύθηκε ήπιο οίδημα στην περιοχή του προσώπου στα κάτω και άνω άκρα, ενώ η υπόλοιπη εξέταση παρέμεινε χωρίς αξιολογικά κλινικά ευρήματα. Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν σημαντική αύξηση στο επίπεδο κρεατινίνης ορού (Cr:3,9 mg/dl, εκτιμώμενη κάθαρση 23 ml/min). Πολυάριθμα αιμοσφαίρια (100–999 κύτταρα/πεδίο υψηλής ισχύος), χωρίς ενδείξεις εκμαγείων λευκών αιμοσφαιρίων, ανιχνεύθηκαν στη γενική ούρων. Η ηλεκτροφόρηση ήταν φυσιολογική και δεν παρατηρήθηκε μικροβιακή ανάπτυξη σε καλλιέργειες ούρων. Ο ασθενής αρνήθηκε επίσης οποιαδήποτε χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, PPIs, ή άλλων νεφροτοξικών παραγόντων. Εξετάστηκε η πιθανότητα διάγνωσης Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας και ως εκ τούτου η προγραμματισμένη θεραπεία αναβλήθηκε και ο ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο για περαιτέρω αξιολόγηση. Το υπερηχογράφημα κοιλίας και η αξονική τομογραφία απέκλεισαν τη μετανεφρική απόφραξη και οι καλλιέργειες ούρων και οι εξετάσεις αίματος ήταν αρνητικές. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αξονική τομογραφία θώρακος αποκαλύπτει μια εντυπωσιακή μερική ανταπόκριση της νόσου με μείωση των βλαβών-στόχων περισσότερο από 50% και στους δύο πνεύμονες. Αν και η πρώιμη έναρξη της νεφρικής δυσλειτουργίας υποδηλώνει πως η τοξικότητα προκλήθηκε από την χημειοθεραπεία, η συμβολή μιας νεφρίτιδας που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα δεν μπορούσε να αποκλειστεί και ο ασθενής υποβλήθηκε σε θεραπεία με ενυδάτωση/διούρηση και κορτικοστεροειδή (1 mg/kg πρεδνιζολόνης). Μετά από δύο εβδομάδες τα επίπεδα κρεατινίνης μειώθηκαν σταδιακά και ξεκίνησε μια μείωση των στεροειδών. Ωστόσο, η νεφρική δυσλειτουργία επιδεινώθηκε και πάλι (φαινόμενο flair) και αποφασίστηκε η βιοψία νεφρού, για να διευκρινιστεί η αιτία της οξείας νεφρικής βλάβης. Το δείγμα της βιοψίας περιείχε 9 σπειράματα. Δύο από αυτά ήταν σφαιρικά σκληρωμένα, τα υπόλοιπα εμφάνισαν μέτριο μεσαγγειακό πολλαπλασιασμό με υπερκυτταρικότητα και το πλάτος της βασικής μεμβράνης ήταν φυσιολογικό. Στον διάμεσο χώρο παρατηρήθηκε υψηλός βαθμός οιδήματος με πολλαπλή εστία οξείας σωληναριακής βλάβης και ολική καταστροφή του σωληναριακού επιθηλίου. Επιπλέον, η μέτρια διάμεση σκλήρυνση (περίπου το 20% της επιφάνειας του δείγματος) φάνηκε να συνυπάρχει με τα παραπάνω ευρήματα και δεν αναγνωρίστηκε διάμεση φλεγμονή. Στον ανοσοφθορισμό, εντοπίστηκε κοκκώδης μορφή IgA (+2) στον μεσαγγειακό χώρο, καθώς και ίχνη IgM, C3 και C1, ενώ η IgG απουσίαζε. Ως εκ τούτου, η διάγνωση της Οξείας Σωληναριακής Νέκρωσης (ATN) επιβεβαιώθηκε.

RESULTS

Ο ασθενής πήρε εξιτήριο με σταδιακή μείωση της πρεδνιζολόνης για δύο ακόμη εβδομάδες (διάγραμμα 1). Με βάση τη βιβλιογραφία και την έκθεση βιοψίας, φάνηκε ότι ο συνδυασμός Carboplatin/Pemetrexed ήταν η πιο πιθανή αιτία της νεφρικής βλάβης, ενώ η συνεργειακή δράση του Pembrolizumab δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το επίπεδο κρεατινίνης έφτασε τα 1,8 mg/dl (κάθαρση 49 ml/min), μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με στεροειδή. Ο ασθενής μετά από 10 εβδομάδες εκτός θεραπείας έγινε συμπτωματικός με υποτροπή της νόσου και ξεκίνησε η έναρξη μη νεφροτοξικής χημειοθεραπείας με docetaxel.

Η συνδυαστική χορήγηση της ανοσοθεραπείας και της χημειοθεραπείας φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με ΜΜΚΠ σε σύγκριση με τη διαδοχική χορήγηση και των δύο θεραπειών. Η υπόθεση είναι ότι η χημειοθεραπεία αποκαλύπτει το μικροπεριβάλλον των καρκινικών κυττάρων και η ενεργοποιημένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι σε θέση να τα αναγνωρίσει. Ωστόσο, η προσθήκη δυναμικά νεφροτοξικών φαρμάκων ενισχύει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς. Σε αυτή την περίπτωση, είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ της νεφρικής τοξικότητας που προκαλείται από χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία, καθώς η χημειοθεραπεία είναι γνωστό ότι προκαλεί Οξεία Σωληναριακή Νέκρωση σε σύγκριση με την Οξεία Σωληναριακή Διάμεση Νεφρίτιδα που σχετίζεται με την ανοσοθεραπεία. Κατά συνέπεια, η βιοψία νεφρού είναι η μόνη διαφορική διαγνωστική διαδικασία.

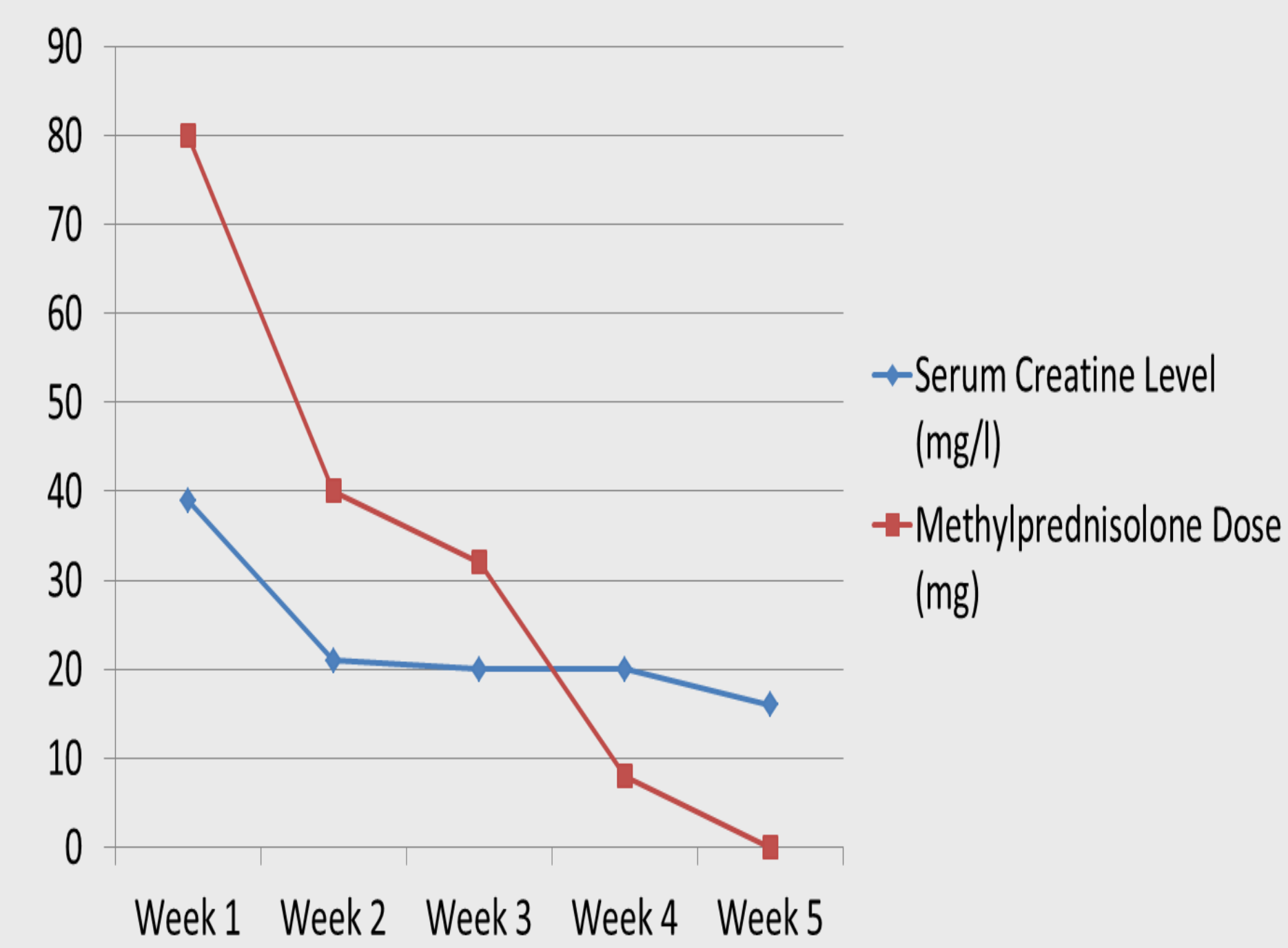


Chart 1. Label in 24pt Arial.

DISCUSSION

Η καρβοπλατίνη είναι ανάλογο πλατίνης και ως εκ τούτου αποβάλλεται πρωταρχικά με σπειραματική διήθηση. Λόγω της έλλειψης δυνατότητας κυτταρικής μεταφοράς από το OCT2 στο εγγύς σωληνάριο θεωρείται λιγότερο νεφροτοξική στις κατάλληλες δόσεις AUC5 στη θεραπεία. Σε περίπτωση τοξικότητας, η νεφρίτιδα είναι παρούσα σε συνδυασμό με αιματολογική τοξικότητα και ο χρόνος AKI εκτιμάται ότι είναι 10 έως 15 ημέρες το πολύ.

Η πεμετρεξίδη είναι επίσης νεφροτοξική, δεν έχει νεφρικό μεταβολισμό και το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου αποβάλλεται με νεφρική απέκκριση σε 24 ώρες. Συνήθως συνδυάζεται με ανάλογο πλατίνης αλλά και σε μονοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια λόγω σωληναριακής τοξικότητας. Ο μεταφορέας της πεμετρεξίδης βρίσκεται στη βασοπλευρική μεμβράνη των νεφρικών σωληναρίων, ενώ ο υποδοχέας φυλλικού οξέος-Άλφα παρέχει πρόσληψη φαρμάκου στην κορυφή. Επομένως, σε περίπτωση νεφροτοξικότητας η οξεία σωληναριακή νέκρωση(AKI) είναι το κύριο ανατομοπαθολογικό εύρημα. Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης AKI σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πεμετρεξίδη είναι 17% έως 21%.

Το pembrolizumab έχει συσχετιστεί και με τους 2 τύπους νεφρικής βλάβης, όπως η οξεία διάμεση νεφρίτιδα (AIN), ο οξείος σωληναριακός τραυματισμός (ATI) με ισοπέδωση του σωληναριακού επιθηλίου και η διάμεση ίνωση, όπως στην περίπτωση μας. Αυτό είναι ένα σημαντικό σημείο, καθώς πολλοί ογκολόγοι υποθέτουν ότι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, που αναπτύσσεται στην θεραπεία με ανοσοθεραπεία, προκαλείται από AIN συχνότερα από το ATN.

Δεν είναι ξεκάθαρο για τους ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν έχουν καλύτερη αντινεοπλασματική απόκριση ως συνέπεια της ενισχυμένης ανοσολογικής ενεργοποίησης. Η περίπτωση μας φαίνεται να συνηγορεί πως κάτι τέτοιο ισχύει.

CONCLUSIONS

Η συνδυαστική θεραπεία (χημειο-ανοσοθεραπεία) αποδίδει τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα στη θεραπεία του ΜΜΚΠ και η χρήση της πιθανότατα θα αυξηθεί στο εγγύς μέλλον. Ωστόσο, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να έχουν υπόψη τους την πιθανότητα νεφρικής βλάβης ως επιπλοκή αυτής της θεραπείας. Η έγκαιρη ανίχνευση και η στενή κλινική νεφρική παρακολούθηση είναι απαραίτητα για την επιτυχή αντιμετώπιση.