

Síndrome hemolítico-urêmica induzida por mitomicina C

WALDEC JORGE DAVID FILHO¹, HELENA MORIOKA², VALÉRIA BUCCHERI², REGINA STELLA POGGI DE MORAIS³, ALFONSO JIMENEZ MÉNDEZ², NORMANDO DE BELLIS⁴

Unitermos: Síndrome hemolítico-urêmica. Mitomicina C.

Key words: Hemolytic uremic syndrome. Mitomycin C.

RESUMO — A mitomicina C é um antibiótico alquilante freqüentemente usado nos esquemas poli-quimioterápicos para o tratamento dos tumores do trato gastrointestinal e de mama. Além dos efeitos tóxicos habituais dos agentes antineoplásicos, a mitomicina C pode induzir à síndrome hemolítico-urêmica com graus variáveis de insuficiência renal.

Descreve-se um paciente portador de câncer gástrico que evolui a partir do quarto ciclo do esquema FAM com anemia hemolítica, insuficiência renal, plaquetopenia e hipertensão arterial. Instituída a terapêutica com plasmaferese e transfusão de plasma fresco, o paciente evolui satisfatoriamente. Discutem-se o diagnóstico e a terapêutica dessa síndrome.

INTRODUÇÃO

A mitomicina C (MMC), um agente citotóxico isolado do *Streptomyces caespitosus* em 1956, é um antibiótico com ação alquilante usado principalmente no tratamento dos carcinomas originários da mama e do trato gastrointestinal⁽⁷⁾. Nos últimos anos vem sendo correlacionado a graves efeitos secundários, potencialmente fatais, como pneumonia intersticial⁽¹⁶⁾, insuficiência cardíaca e síndrome hemolítico-urêmica (SHU), da qual nos ocuparemos no presente artigo.

Trata-se de uma síndrome clínica caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, insuficiência renal e plaquetopenia, além de, eventualmente, edema pulmonar, hipertensão arterial sistêmica e alterações neurológicas.

Síndromes similares com variadas combinações destes elementos têm sido relatadas por diversos autores sob a denominação de púrpura trombocitopênica trombótica relacionada a câncer⁽²²⁾, anemia hemolítica microangiopática⁽¹²⁾ e, mais recentemente, microangiopatia trombótica.

De qualquer modo, o tratamento tem sido desafortunado, com evolução para o êxito letal numa percentagem significativa dos casos. No entanto, há na literatura casos bem documentados com evolução favorável, como o que passamos a descrever.

RELATO DO CASO

Um paciente de 56 anos, sexo masculino, raça amarela, foi submetido em uma outra instituição à gastrectomia total por lesão ulcerada localizada na pequena curvatura do antro gástrico. O exame anatomopatológico revelou tratar-se de um adenocarcinoma tubular bem diferenciado (Bormann II), infiltrando até a serosa. As margens cirúrgicas estavam livres de neoplasia, porém havia comprometimento de um dos cinco linfonodos dissecados na pequena curvatura.

Trabalho realizado no Departamento de Medicina do Hospital A.C. Camargo — Fundação Antônio Prudente — São Paulo. Recebido em 17/7/86. Aprovado para publicação em 5/8/86.

1. Residente do Serviço de Clínica Médica.
2. Titular do Serviço de Clínica Médica.
3. Titular Adjunto do Serviço de Clínica Médica.
4. Diretor do Departamento de Medicina.

O paciente foi admitido no Serviço de Clínica Médica do Hospital A.C. Camargo para estadiamento e complementação terapêutica. À admissão se encontrava assintomático, em bom estado geral, e apresentava os exames complementares dentro da normalidade, entre os quais a telerradiografia simples de tórax, ultrassonografia abdominal, cintilografia hepática, CEA e bioquímico básico. O hemograma mostrava a taxa de hemoglobina de 12,5g%, hematócrito de 41%, leucócitos totais de 8.000/mm³ e contagem plaquetária de 222.000/mm³; uréia de 31mg% e creatinina de 0,9mg%.

Foi programada quimioterapia antineoplásica segundo o esquema FAM (fluorouracil, adriamicina e mitomicina C), como terapêutica adjuvante, sendo que o primeiro ciclo foi administrado seis semanas após a data da cirurgia. O paciente evoluía sem intercorrências clínicas significativas. Na quarta semana após o primeiro dia do 4º ciclo de FAM o hemograma mostrava taxa de hemoglobina de 9,9%, hematócrito de 29%, contagem leucocitária de 9.800/mm³ e contagem plaquetária de 93.000/mm³. Como a mielotoxicidade ocasionada pela mitomicina C (MMC) pode se estender até a sexta semana, foram efetuadas repetidas transfusões de glóbulos vermelhos, enquanto se aguardava a recuperação do sangue periférico. No entanto, as taxas de hemoglobina e hematócrito continuavam a decair, assim como a contagem de plaquetas.

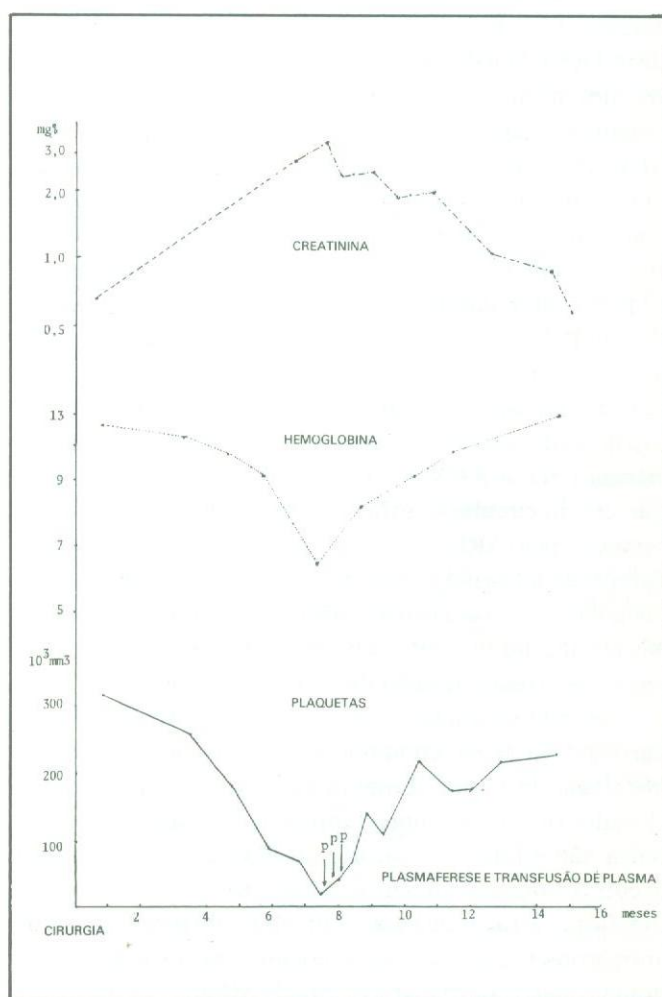
Doze semanas após o último ciclo de quimioterapia o paciente apresentava queda do estado geral, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca. O hemograma mostrava hemoglobina de 6,5g%, hematócrito de 21%, leucócitos de 6.900/mm³ e plaquetas de 19.000/mm³; à hematoscopia havia esquizocitos, microesferocitos, anisocitose e poiquilocitose. O mielograma não apresentava alterações significativas. A taxa de reticulócitos era de 2,4% num total de 2.800.000 hemácias/mm³. A haptoglobina não foi detectável no plasma; desidrogenase láctica (DHL) de 405U/l (normal até 220U/l); teste de Coombs negativo, atividade de protrombina de 100%, TTP de 50 segundos, fibrinogênio de 4,5g/l, bilirrubina total de 1mg%. A dosagem sérica de uréia era de 112mg% e a creatinina de 3,2mg%. À urinalise havia hematúria macroscópica e discreta leucocitúria; a urocultura foi negativa. A dosagem de imunocomplexos circulantes foi de 527mcg/ml (normal até 150mcg/ml).

Com o diagnóstico estabelecido de síndrome hemolítico-urêmica foi iniciado tratamento com plasma-

ferese, reposição com plasma fresco e emprego de drogas anti-hipertensivas.

O paciente evolui com melhora progressiva da função renal e normalização dos parâmetros hematológicos.

Doze meses após o último ciclo de quimioterapia (4º ciclo de FAM) o paciente encontrava-se sem atividade tumoral, em controle clínico sob uso de medicação anti-hipertensiva e digitálicos. O hemograma mostrava hemoglobina de 12,5g%, hematócrito de 41%, leucócitos de 6.600 e plaquetas de 210.000; uréia de 32mg% e creatinina de 0,9mg% (para evolução clinicolaboratorial, ver gráfico abaixo).



Evolução clínico-laboratorial

DISCUSSÃO

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) foi descrita em 1955 por Gasser & cols. inicialmente em crianças que

desenvolveram anemia hemolítica, insuficiência renal e plaquetopenia⁽⁸⁾. Embora a faixa etária de maior incidência seja a primeira década de vida, numerosos casos têm sido descritos em adultos com variadas causas e mecanismos etiopatogênicos. Entre as principais causas implicadas no desenvolvimento dessa síndrome ressaltamos: processos infecciosos principalmente no grupo pediátrico, coagulação intravascular disseminada, uso de contraceptivos orais, carcinoma metastático e administração de esquemas quimioterápicos antineoplásicos contendo MMC. Segundo Hellman & cols., parece haver ainda uma predisposição genética⁽¹⁴⁾.

A patogênese da SHU ainda não foi completamente elucidada⁽¹⁰⁾, assim como é desconhecido o exato modo de atuação da MMC em desencadeá-la, apesar de atraentes mecanismos aventados. Sabemos que para o desenvolvimento da anemia hemolítica microangiopática (AHMA), invariavelmente presente, é necessário que haja alguma anormalidade ou lesão a nível de microcirculação com comprometimento da parede arteriolar e/ou dos capilares, com ulterior deposição de fibrina e plaquetas. Isto provocaria a destruição mecânica dos glóbulos vermelhos impulsionados pela corrente sanguínea de encontro a esses microtrombos^(5,11). Na SHU tais lesões predominam a nível das arteríolas renais e capilares glomerulares, justificando assim essa freqüente associação — insuficiência renal e AHMA. As plaquetas tenderiam a desaparecer da circulação através dos seguintes mecanismos: remoção pelo SRE uma vez lesadas nos pequenos vasos, agregação à fibrina e consumo num eventual processo de coagulação intravascular. Não detectamos este último mecanismo no presente caso; portanto, a plaquetopenia seria decorrente da ação dos dois primeiros.

Discute-se ainda, com relação à etiopatogenia, a participação de um componente imunológico e a própria histologia do tumor. Embora este paciente apresentasse elevados títulos de imunocomplexos circulantes, sua presença não é fator obrigatório ou indispensável. Cantrell & cols. os detectaram em seis dos doze casos por eles estudados e, através de ensaios *in vitro*, observaram que os anticorpos reagiam especificamente com os adenocarcinomas, mas não com a molécula da MMC⁽⁴⁾. Geralmente a SHU tem sido observada em pacientes em remissão completa ou próximos a ela. Alguns autores aventaram a possibilidade de que os imunocomplexos circulantes seriam formados a partir de um estado de excesso de antígenos à medida que houvesse a redução do tumor pela quimioterapia^(4,22). Isso poderia ter ocorrido neste pa-

ciente, cuja cirurgia foi de radicalidade discutível e a atividade tumoral não foi detectável pelos métodos propêdêuticos empregados.

Com relação à histologia do tumor, Butler & cols. não observaram entidades clínicas similares em pacientes portadores de adenocarcinoma de pulmão tratados com o mesmo esquema terapêutico (FAM), o que os levou a considerar a existência de uma possível relação tumor-específica⁽²⁾.

Digno de menção é também a observação de alguns autores, de que as transfusões de hemácias, que se fazem necessárias, tal o grau de anemia, tendem a exacerbar ou piorar o quadro clínico em alguns casos^(6,19). Nosso paciente apresentou discreta piora da função renal, coincidentemente, com as transfusões recebidas. Entretanto, não podemos afirmar uma relação de causa e efeito.

Embora os rins sejam a sede preferencial das lesões anatomopatológicas, estas podem estar presentes em outros órgãos como fígado, cérebro e pulmões. As principais características histológicas são observadas em arteríolas aferentes e capilares glomerulares que são preenchidos por trombos de fibrina⁽¹⁵⁾. No presente caso a biópsia renal não foi realizada.

Com relação ao tratamento, as medidas terapêuticas empregadas até o momento não têm obtido resultados satisfatórios. Corticosteróides, medidas fibrinolíticas, heparina, antiagregantes plaquetários e imunossuppressores podem apresentar algum resultado em casos isolados, mas sua ineficácia é admitida pela maioria dos autores. Por outro lado, o emprego precoce da diálise merece ser melhor investigado⁽²¹⁾.

Há evidências sugerindo que pacientes com AHMA ou púrpura trombocitopênica trombótica possuem deficiência de um fator presente no plasma normal que inibiria a deposição de fatores hemostáticos ou protegeria a integridade vascular^(3,20). Dessa forma estaria justificado o tratamento com transfusão de plasma normal, além de plasmaferese. Entretanto, os resultados observados pela maioria dos autores são também insatisfatórios: há tendência à normalização das manifestações hematológicas, mas com progressão da insuficiência renal^(2,12).

Igualmente, observamos no presente caso normalização, tanto do quadro hematológico como da função renal, com a instituição da plasmaferese e transfusão de plasma fresco. Acreditamos que a regressão do quadro possa ser explicada, pelo menos em parte, pela atuação em dois dos mecanismos etiopatogênicos: remoção dos

imunocomplexos circulantes e reposição do eventual fator deficiente. Além disso, a associação precoce da medicação anti-hipertensiva, como preconiza Hanna⁽¹³⁾, parece haver contribuído para estabilização e melhora da função renal. Zimmermann & cols. relataram também um caso bem sucedido com tratamento semelhante em um paciente com púrpura trombocitopênica trombótica associada a imunocomplexos circulantes após quimioterapia com FAM, tendo como doença de base um carcinoma gástrico⁽²²⁾.

A mortalidade geral da SHU, consideradas as várias etiologias, oscila entre 30 e 35%⁽¹⁾, sendo bem menor no grupo pediátrico. Porém, no caso específico de pacientes portadores de carcinoma que a desenvolvem pós-quimioterapia com a MMC essas cifras são consideravelmente mais elevadas.

CONCLUSÕES

A MMC, composto antineoplásico produzido pelo actinomiceto *Streptomyces caespitosus*, foi introduzida na prática clínica em 1958 e tem sido largamente empregada em esquemas poliquimioterápicos, principalmente em tumores do trato gastrointestinal e mama. Embora a toxicidade dose-limitante da MMC seja a mielotoxicidade tardia, a nefrotoxicidade pode ocorrer em 20% dos pacientes que receberam dose total de 100mg ou mais⁽⁹⁾. Existe realmente correlação entre a dose cumulativa da droga e a probabilidade de se desenvolver a SHU, embora doses únicas como de 15mg possam ser responsáveis pelo desencadeamento da síndrome.

A associação da SHU com o uso de MMC e/ou câncer gástrico tem sido determinada e melhor estudada apenas nos últimos anos^(17,18).

A dificuldade para o diagnóstico tardio ou errôneo pode ser devida à presença das toxicidades habituais dos esquemas de associação com a MMC que incluem anemia, trombocitopenia, toxicidade pulmonar e nefrotoxicidade. Portanto, a monitorização clínica para o uso da MMC deve incluir hemograma, urinálise, função renal e, quando da suspeita, a pesquisa de imunocomplexos circulantes.

Embora a terapêutica não esteja definida, a introdução precoce de plasmaferese (principalmente na presença de imunocomplexos circulantes) e transfusão de plasma deve ser melhor investigada.

É importante concluirmos que, como a SHU parece ser mais freqüente em pacientes em remissão completa

ou próximo à remissão completa, a manipulação de drogas antineoplásicas, principalmente de seus efeitos colaterais, deve ser bem dimensionada com relação aos efeitos terapêuticos desejados.

SUMMARY

Mitomycin C is a cytotoxic agent that may induce a hemolytic uremic syndrome.

A patient with gastric cancer who developed this syndrome after treatment with a mitomycin C schedule is reported.

Remission of the disease was achieved with plasmapheresis, plasma transfusion and hypotensive treatment.

The pathogenesis and treatment of this syndrome are discussed.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARTES, RH Trombocytopenia due to enhanced platelet destruction. In: WILLIAN, W Hematology. New York, McGraw-Hill, 1977, p. 1.326-1.349.
- BUTLER, TP et al 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C (FAM) chemotherapy for adenocarcinoma of the lung. Cancer, 43: 1.183-1.188, 1979.
- BYRNER, JJ & KHURANA, M Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. N. Engl. J. Med. 297: 1.386-1.389, 1977.
- CANTRELL Jr, JE; PHILLIPS, TM; CSHEIN, PS Carcinoma-associated hemolytic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. J. Clin. Oncol. 3: 723-734, 1985.
- COOPER, RA & BUNN, HF Hemolytic anaemia. In: ISSELBACHER, KJ Harrison's principles of internal medicine. New York, McGraw-Hill, 1981, p.1.533-1.545.
- CROCKER, JEL Hemolytic-uremic syndrome complication long term mitomycin-C and 5-fluorouracil therapy for gastric carcinoma. J. Clin. Pathol. 36: 24-29, 1983.
- CROOKE, ST & BRADNER, WT Mitomycin C: a review. Cancer Treat. Rev. 3: 121-139, 1976.
- GASSER, C et al Hämolytisch-urämische syndrome: bilaterale nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen anämien. Schweiz. Med. Wschr. 85: 905-909, 1955.
- GLAUBIGER, D & RAMU, A Antitumor antibiotics. In: CHABNER, B Pharmacologic principles of cancer treatment. Philadelphia, WB Saunders, 1982, p.402-434.
- GOLDSTEIN, MH et al Hemolytic-uremic syndrome. Nephron, 23: 263-272, 1979.
- GORDON, SEC Acquired haemolytic anaemia. In: WETHE-RALL, Oxford textbook of medicine. Oxford, Oxford University, 1984, p. 66-76 (Section 19).

12. GULATI, SC et al Microangiopathic hemolytic anemia observed after treatment of epidermoid carcinoma with mitomycin C and 5-fluorouracil. *Cancer*, 45: 2.252-2.257, 1980.
13. HANNA, WT et al Renal disease after mitomycin-C therapy. *Cancer*, 48: 2.583-2.588, 1981.
14. HELLMAN, RM; JACKSON, DV; BUSS, DH Trombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in HLA-identical siblings. *Ann. Intern. Med.* 93: 533-536, 1980.
15. LIEBERMANN, E et al Hemolytic uremic syndrome: clinical and pathologic consideration. *N. Engl. J. Med.* 275: 227, 1966.
16. ORWOLL, ES; KIESSLING, PJ; PATTERSON, JR Interstitial pneumonia from mitomycin. *Ann. Intern. Med.* 89: 352-355, 1978.
17. PAVY, MD; WILEY, EL; ABELOFF, MD Hemolytic-uremic syndrome associated with mitomycin therapy. *Cancer Treat. Rep.* 66: 457-461, 1982.
18. PROIA, AD; HARDEN, EA; SILBERMAN, HR Mitomycin induced hemolytic syndrome. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 108: 959-962, 1984.
19. RABADI, SJ; KHANDEKAR, JD; MILLER, HJ Mitomycin-induced hemolytic uremic syndrome: case presentation and review of literature. *Cancer Treat. Rep.* 66: 1.244-1.247, 1982.
20. UPSHAW Jr, JD Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 298: 1.350-1.352, 1978.
21. VERWEY, J et al Recovery from mitomycin-C induced hemolytic syndrome: a case report. *Cancer*, 54: 2.878-2.881, 1984.
22. ZIMMERMAN, SE et al Gastric carcinoma and thrombotic thrombocytopenic purpura: association with plasma immune complex concentrations. *Br. Med. J.* 284: 1.432-1.434, 1982.

Residência ou curso de especialização em Oncologia: distribuição das vagas

	Cursos	Duração	Pré-requisito	Vagas bras.	Vagas estrangeiros
Residência	Oncologia Cirúrgica	3 anos	Um ano de residência em Cirurgia Geral	8	2
	Oncologia Clínica (Adultos)	3 anos	Um ano de residência em Clínica Médica ou Pediátrica	2	1
	Oncologia Clínica (Crianças)	3 anos	Idem	2	1
	Radioterapia	3 anos	Não exigido	2	1
	Anatomia Patológica	3 anos	Não exigido	1	1
Especialização	Física Radiológica	2 anos	Não exigido	1	1
	Odontologia	2 anos	Não exigido	1	1

Nota — Estágios, cursos de especialização, etc., não serão considerados como atendimento ao pré-requisito, mesmo havendo semelhança ou identidade na formação de ambos — residente/estagiário, etc.
O pré-requisito deve ser cumprido em residência médica credenciada pela Comissão Nacional de Residência Médica, conforme exigência do MEC.