

Revisión

Microangiopatía trombótica secundaria y eculizumab: una opción terapéutica razonable

Elena Román^{a,*}, Santiago Mendizábal^a, Isidro Jarque^b, Javier de la Rubia^c, Amparo Sempere^b, Enrique Morales^d, Manuel Praga^d, Ana Ávila^e y José Luis Górriz^e

^a Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de agosto de 2016

Aceptado el 14 de enero de 2017

Palabras clave:

Microangiopatías trombóticas secundarias
Activación del complemento
Eculizumab

R E S U M E N

El conocimiento del papel del complemento en la patogenia del síndrome hemolítico urémico atípico y otras microangiopatías trombóticas (MAT) ha fomentado el desarrollo de la terapia anticomplemento con eculizumab más allá de su indicación original en la hemoglobinuria paroxística nocturna y en el síndrome hemolítico urémico atípico. La evidencia científica demuestra un estrecho límite entre MAT primarias y secundarias con activación del complemento subyacente en ambas. Por ello, el control del complemento se convierte en una diana terapéutica. El uso de eculizumab en MAT secundarias contempla 2 escenarios: diagnóstico diferencial difícil entre MAT primaria y secundaria (incluidos cuadros clínicos incompletos) o daño por complemento en procesos distintos, donde se demuestra la eficacia del tratamiento. Esta revisión es una síntesis de la evidencia científica sobre el papel de la activación del complemento en la fisiopatología de las MAT secundarias y la eficacia de la terapia anticomplemento en MAT asociadas a embarazo, fármacos, trasplante, rechazo humoral, enfermedades sistémicas y glomerulonefritis. La experiencia es aún limitada, pero la respuesta a eculizumab en pacientes con MAT secundarias graves y refractarias al tratamiento convencional abre una puerta a la investigación de la terapia anticomplemento como nueva opción terapéutica.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eroman@comv.es (E. Román).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.006>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Secondary thrombotic microangiopathy and eculizumab: A reasonable therapeutic option

ABSTRACT

Keywords:

Secondary thrombotic microangiopathies
Complement activation
Eculizumab

Understanding the role of the complement system in the pathogenesis of atypical haemolytic uraemic syndrome and other thrombotic microangiopathies (TMA) has led to the use of anti-complement therapy with eculizumab in these diseases, in addition to its original use in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome. Scientific evidence shows that both primary and secondary TMAs with underlying complement activation are closely related. For this reasons, control over the complement system is a therapeutic target. There are 2 scenarios in which eculizumab is used in patients with TMA: primary or secondary TMA that is difficult to differentiate (including incomplete clinical presentations) and complement-mediated damage in various processes in which eculizumab proves to be efficacious. This review summarises the evidence on the role of the complement activation in the pathophysiology of secondary TMAs and the efficacy of anti-complement therapy in TMAs secondary to pregnancy, drugs, transplant, humoral rejection, systemic diseases and glomerulonephritis. Although experience is scarce, a good response to eculizumab has been reported in patients with severe secondary TMAs refractory to conventional treatment. Thus, the role of the anti-complement therapy as a new treatment option in these patients should be investigated.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La investigación del complemento en la patogenia del síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y otras microangiopatías trombóticas (MAT) ha fomentado el desarrollo de la terapia anticomplemento. Eculizumab, primer anticuerpo monoclonal que bloquea el componente C5 del complemento, está aprobado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna y el SHUa. Su eficacia en riñón nativo y en trasplante renal destacó la importancia de la activación del complemento en SHUa, prototipo de enfermedad por alteración primaria del complemento. Sin embargo, el diagnóstico y clasificación académica por exclusión de distintas etiologías e identificación de variantes genéticas pronto se complica ante la evidencia de situaciones en las que convergen distintas formas de MAT y la necesidad de diseñar categorías centradas en la patogenia y tratamiento.

Las primeras experiencias que amplían la indicación original de eculizumab en la hemoglobinuria paroxística nocturna y el SHUa parten de la evidencia científica del estrecho límite entre MAT primarias y secundarias¹. Tres conceptos modifican la visión clásica de la MAT: la activación de complemento primaria o secundaria, el solapamiento entre distintas entidades clínicas y la disfunción endotelial como clave patogénica.

La MAT es un proceso complejo, derivado del desequilibrio entre inmunidad, coagulación y complemento, alterado por factores precipitantes (predominantes en MAT secundarias) en pacientes predispuestos por múltiples determinantes genéticos (dominantes en SHUa) (fig. 1).

La activación local (SHUa, isquemia/reperfusión) o sistémica del complemento, causa de lesión endotelial (rechazo humoral, glomerulonefritis C3 [GNC3], recidiva de nefropatía

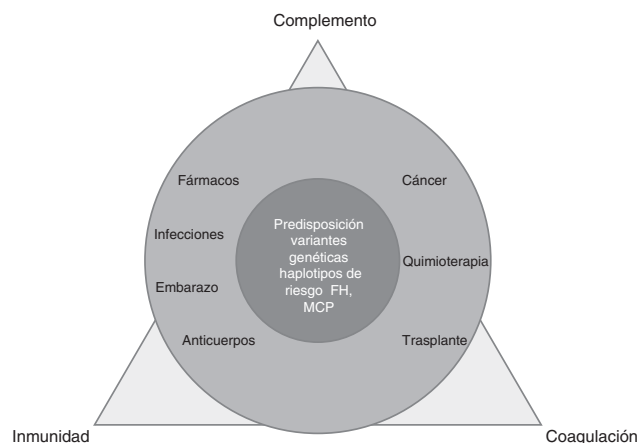


Figura 1 – Elementos de la MAT, proceso complejo multifactorial.

postrasplante) está presente en la MAT de forma primaria o secundaria. La demostración de la activación del complejo efector terminal (C5b-9) en MAT secundarias convierte al complemento en diana terapéutica y es la base del tratamiento con eculizumab² en 2 escenarios: situaciones de diagnóstico diferencial difícil entre MAT primaria y secundaria y entidades con activación de vía terminal de complemento con o sin trombosis microvascular:

- MAT de difícil diagnóstico:
 - Desencadenada por infecciones (tabla 1)
 - Asociada a fármacos (tabla 1)
 - Asociada a glomerulonefritis

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8774714>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8774714>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)