

Diagnóstico precoz de la toxicidad renal por lenvatinib: a propósito de un caso con microangiopatía trombótica, síndrome nefrótico e insuficiencia renal

Elena Ruiz Ferreras¹, Gloria Marquina², Alejandro Pascual Martín³, Marina Alonso Riaño⁴, María Dolores Sánchez de la Nieta García¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

²Servicio de Oncología. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid (UCM). IdISSC. EURACAN. Madrid

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2023;15(2):68-75

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Lenvatinib (Lb) es un inhibidor de la tirosina-cinasa, enzima implicada en la angiogénesis tumoral. Su diana principal es el receptor del factor de crecimiento endotelial, localizado en el endotelio vascular, fibroblastos y células epiteliales como los podocitos. Microangiopatía trombótica (MAT), proteinuria, hematuria, insuficiencia renal e hipertensión arterial se han asociado a su uso.

Presentamos un paciente con MAT, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda tras tratamiento con Lb, con remisión completa tras diagnóstico y suspensión del tratamiento precozmente.

Palabras clave: Lenvatinib. Microangiopatía trombótica. Proteinuria. Insuficiencia renal.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) son agentes antiangiogénicos que limitan el aporte de oxígeno y nutrientes, y frenan el avance de tumores malignos¹. Lenvatinib (Lb) es un inhibidor de la tirosina-cinasa (ITC) cuya diana principal es el VEGFR, en concreto el subtipo VEGFR2, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos 1-4 y el receptor del factor derivado de plaquetas (PDGFR)². Lb actualmente está indicado en cáncer diferenciado de tiroides (CDT) yodorrefractario como monoterapia. La potencial toxicidad renal de Lb hace necesaria una monitorización clínica y analítica del paciente durante su uso³. Presentamos el caso de un paciente que, durante el tratamiento con Lb, presentó mi-

croangiopatía trombótica (MAT), síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda, con remisión completa tras la sospecha diagnóstica y suspensión precoz del tratamiento con Lb.

CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años con antecedentes de hipertensión arterial controlada con medicación oral y bocio multinodular desde 2008. Ante la sospecha de transformación neoplásica del bocio, se le realizó tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar del compartimento IV el 27 de abril de 2021, con diagnóstico de carcinoma de tiroides pobemente diferenciado T3pN0. Tras la cirugía recibió tratamiento con radioyodo, 120mCi, el 12 de julio de 2021. En octubre de 2021 se detectó recaída local, por lo que se procedió a una segunda cirugía de exéresis de la recaída local el 16 de noviembre de 2021. El estudio de extensión posquirúrgico mostró progresión pulmonar y ósea. Ante refractariedad al yodo y, tras descartar mutación en BRAF, la paciente inició tratamiento con Lb, a una dosis de 24 mg/día el 7 de enero de 2022 con función renal normal (creatinina sérica [Cr] de 0,99 mg/dl). Desde el inicio del tratamiento, la paciente presentó deterioro intermitente de la función renal

Correspondencia: M.ª Dolores Sánchez de la Nieta

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos.
C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.
sanchezdelanieta@seneuro.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

hasta Cr máxima de 1,3 mg/dl y filtrado glomerular (FG) mínimo de 38,5 ml/min, proteinuria de 100 mg/dl y plaquetopenia de $80.000-90.000 \times 10^9/l$. Por estos motivos, requirió disminución de la dosis de Lb a 20 mg desde el 4 de marzo de 2022 y, posteriormente, a 14 mg/día desde el 25 de marzo de 2022. En los sucesivos controles radiológicos durante el tratamiento con Lb se objetivó estabilidad de la enfermedad ósea y pulmonar.

Tras 6 meses de tratamiento con Lb, en control analítico del 14 de julio de 2022, previo a revisión en consulta de oncología, se detectaron datos sugerentes de MAT con insuficiencia renal (Hb de 9,5 mg/dl, plaquetas de $56.000 \times 10^9/l$, lactato-deshidrogenasa [LDH] de 1.000 U/l, esquistocitos [< 10%] en el frotis de sangre periférica, Cr sérica de 1,76 mg/dl y FG de 27 ml/min), que activaron la alerta informática de nuestro hospital, con solicitud de valoración urgente por nefrología.

En la valoración, la paciente presentaba estabilidad clínica con tensión arterial de 155/95 mmHg. En la exploración física destacaban edemas con fóvea en el tercio distal de extremidades inferiores y derrame pleural bilateral. Analíticamente, se detectó proteinuria en rango nefrótico de 4,37 g en orina de 24 h con predominio de albuminuria, hipoalbuminemia sérica de 2,6 g/l, hipercolesterolemia de 287 mg/dl, hemoglobina de 9,5 mg/dl, plaquetas de $56.000 \times 10^9/l$, consumo de haptoglobina de 29 mg/dl (valor normal: 30-200 mg/dl) y elevación de LDH a 1.000 U/l con presencia de esquistocitos (< 10%) en el frotis de sangre periférica. En el sedimento de orina, se objetivó leucocituria de 40-50 leucocitos/campo y microhematuria de > 50 hematies/campo, sin aislamiento microbiológico en urocultivo. La determinación de ADAMTS-13 fue normal, lo cual descartó púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Tanto el estudio inmunológico (ANA, ANCA, anticuerpos antifosfolipasa A2 y anticuerpos antimembrana basal glomerular), la prueba de Coombs directa y la serología (virus de la hepatitis B, C y VIH) fueron negativas. Ecográficamente, los riñones eran de tamaño normal y tenían buena diferenciación corticomedular. La paciente ingresó en nefrología con sospecha de MAT con afectación renal, en probable relación con toxicidad por Lb, por lo que se suspendió inmediatamente el tratamiento con Lb. Ante la persistencia de síndrome nefrótico y escasas alternativas al tratamiento con Lb, se realizó biopsia renal.

La biopsia (fig. 1) mostró 7 glomérulos, 1 de ellos esclerosado. Los glomérulos tenían ejes mesangiales adelgazados de aspecto fibrilar y disminución de las luces de los capilares glomerulares, sin objetivarse trombos ni dobles contornos de las membranas basales de los capilares. Un glomérulo mostró la presencia de histiocitos espumosos en las luces capilares, leve hinchazón endotelial con disminución de fenestraciones y expansión del espacio subendotelial compatible con daño endotelial. Corrobó estos hallazgos la microscopia electrónica, en la que se objetivó expansión del espacio subendotelial con aspecto heterogéneo, interposición celular e inicio de reduplicación de la membrana basal, agrandamiento de la célula endotelial y pérdida de fenestraciones. Asimismo, se observaron lesiones hialinas segmenta-

rias y podocitos con fusión pedicular extensa compatibles con glomeruloesclerosis focal segmentaria. El intersticio presentaba un mínimo infiltrado inflamatorio mononuclear y no se identificaron alteraciones en los túbulos. Las arteriolas no presentaban alteraciones significativas y las arterias tenían un leve-moderado engrosamiento fibroso de la íntima, arterioesclerosis sin otras alteraciones. La inmunofluorescencia directa para IgG, IgA, IgM C3,C1q, kappa y lambda fue negativa, y no se observaron depósitos parietales ni mesangiales.

En el momento del alta hospitalaria, en julio de 2022, la paciente presentaba control de la presión arterial, mejoría clínica y analítica (Cr de 1,38mg/dl, FG de 37ml/min, albúmina de 3,1 g/dl, proteinuria en descenso de 3,87 g/24 h, Hb de 9,5 g/dl y plaquetas de $59.000 \times 10^9/l$).

Tres meses más tarde, en noviembre de 2022, se objetivó recuperación completa de la función renal (Cr de 0,85 mg/dl y FG de 66 ml/min), remisión del síndrome nefrótico (proteinuria de 0,55 g/24 h, albúmina de 3,8 g/dl y colesterol de 169 mg/dl) (fig. 2), sedimento normal, LDH de 391 U/l, Hb de 12,9 g/dl y plaquetas de $191.000 \times 10^9/l$ (fig. 3). En el control radiológico, se detectó marcada progresión tumoral en cuello (nódulo excentrico), pulmonar y metástasis ósea coxal izquierda. La paciente solicitó descanso terapéutico de tratamiento sistémico. Presentado el caso en el comité multidisciplinario de cáncer de tiroides, se decidió no realizar tratamiento con ITC, realizar cirugía de exéresis de nódulo en cuello y radioterapia antiálgica sobre coxal izquierdo. Entre tanto, se obtuvieron los resultados del estudio molecular de la paciente, detectando una carga mutacional del tumor (CMT) elevada. Tras la cirugía en cuello y la radioterapia en coxal, se le propuso a la paciente participar en un ensayo clínico de fase I con dostarlimab (TSR-042), al estar disponible una cohorte de pacientes con CMT elevada. Tras unos meses de descanso terapéutico, la paciente decidió participar en dicho ensayo y firmó el consentimiento informado en junio de 2023. Actualmente continúa el tratamiento con dostarlimab en ensayo clínico y sin toxicidad renal residual.

DISCUSIÓN

Lb es un ITC aprobado en 2015, indicado en el tratamiento del CDT yodorrefractario y otros tumores, como el carcinoma de células renales⁴ y el carcinoma hepatocelular irresecable⁵. Su administración es por vía oral, su metabolismo hepático y su excreción por vía renal. La dosis inicial recomendada difiere entre los tipos de patología neoplásica y presencia de metástasis hepáticas y renales que puedan modificar la farmacocinética⁶. En el CDT, la incidencia de metástasis hepáticas o renales es baja, por lo que las dosis iniciales de Lb suelen ser altas, como en nuestro caso, en el que se inició Lb a dosis de 24 mg/día.

El Lb produce la inhibición de la angiogénesis, limitando la progresión tumoral. Al tratarse de un fármaco antiangiogénico, si se presenta lesión glomerular asociada, probablemente está relacionada con la reducción del flujo sanguíneo glomerular, la alteración de la permeabilidad endotelial y la reducción de la proliferación endotelial, lo que lleva a la alteración de la barrera

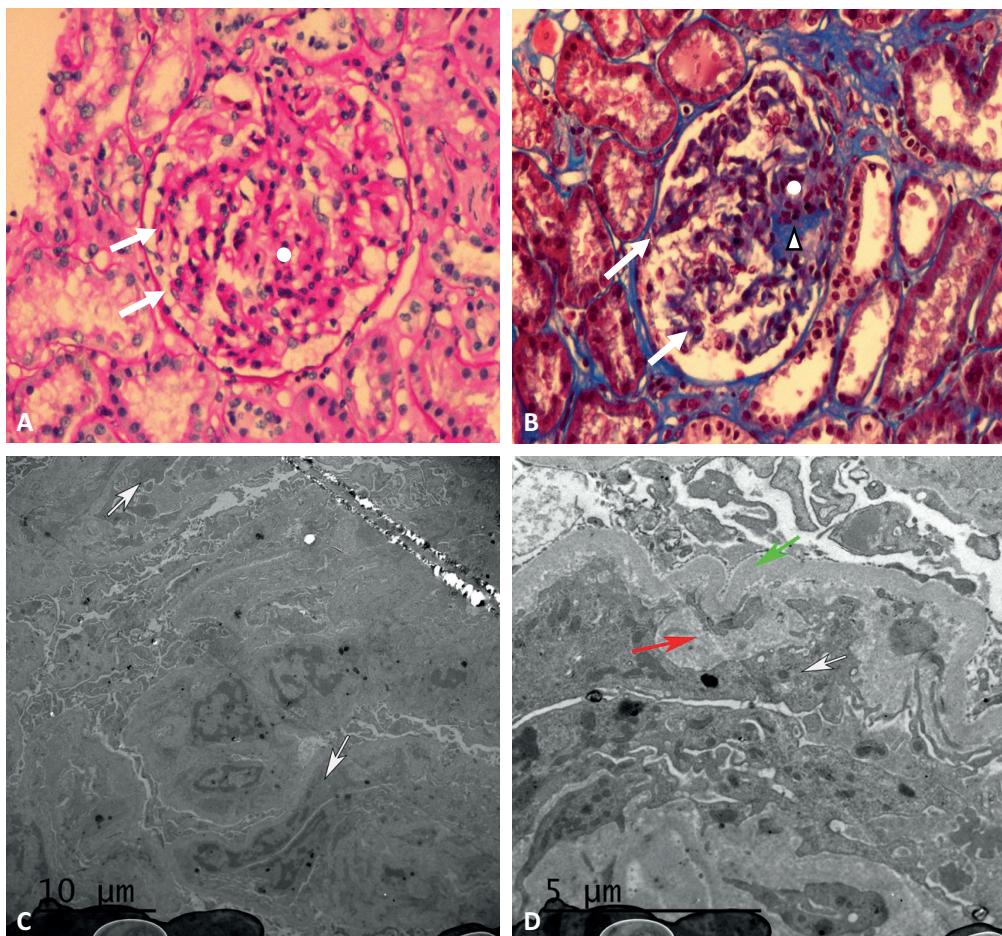


Figura 1. Biopsia renal. En la microscopia óptica, hematoxilina y eosina (40×; A) y en el tricrómico de Masson (40×; B) se observan glomérulos con ejes mesangiales adelgazados de aspecto fibrilar (→) y disminución de las luces de los capilares glomerulares (•). En el corte teñido con tricrómico de Masson se observa un engrosamiento fibroso segmentario del eje mesangial (Δ). En la microscopia electrónica, 10 μm (C) y 5 μm (D). Las flechas blancas corresponden a células endoteliales agrandadas y con pérdida de fenestraciones, tanto en la panorámica (C) como en la de mayor aumento (D); la flecha verde corresponde a la membrana basal original, y la flecha roja, a la expansión del espacio subendotelial con aspecto algodonoso. Los túbulos no muestran alteraciones.

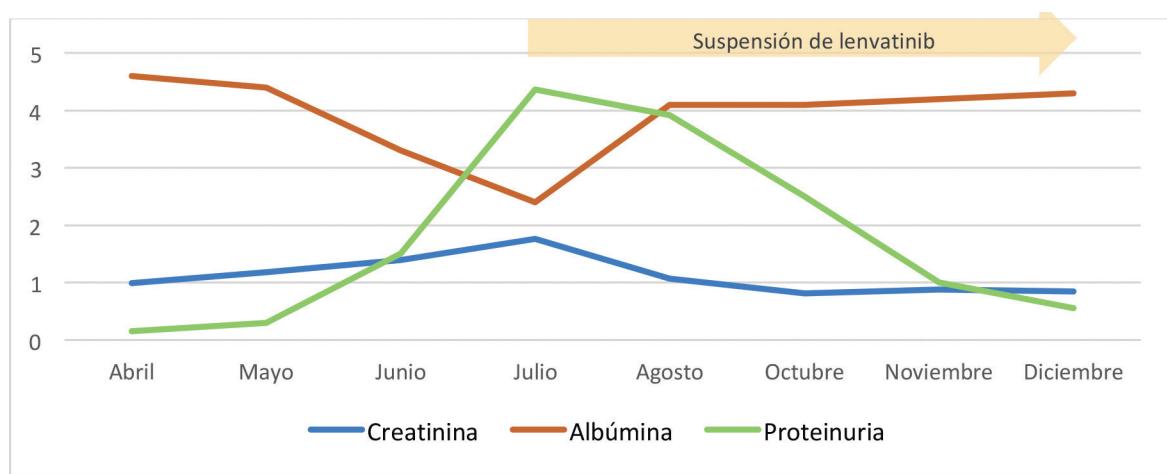


Figura 2. Detección precoz de fracaso renal agudo-síndrome nefrótico y evolución a la remisión completa tras la suspensión de lenvatinib. Valores de creatinina (mg/dl), albúmina (g/dl) y proteinuria (g/24 h).

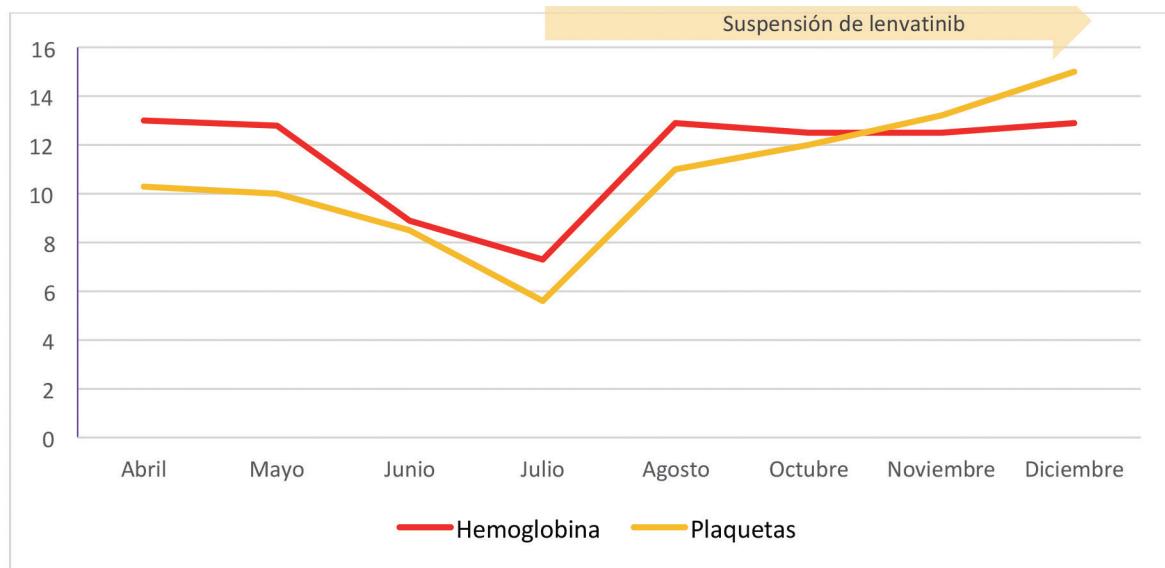


Figura 3. Detección precoz de migroangiopatía trombótica y evolución a la remisión completa tras la suspensión de lenvatinib. Valores de hemoglobina (g/dL) y plaquetas ($10^{13}/l$).

de filtrado glomerular y lesión de los podocitos con proteinuria resultante. Recientemente, un metanálisis asoció el tratamiento de Lb con el desarrollo de proteinuria⁷, incluso síndrome nefrótico asociado a nefropatía de cambios mínimos o glomeruloesclerosis segmentaria focal^{3,8,9}. La proteinuria induce la expresión de quimiocinas tubulares y la activación del complemento, lo que conduce a la infiltración de células inflamatorias en el intersticio y la fibrosis persistente del riñón¹⁰, con desarrollo de enfermedad renal crónica. La proteinuria, con una incidencia del 32,6%, junto con la hipertensión y la hematuria son otros efectos secundarios de agentes anti-VEGF como el Lb, con tasas de incidencia del 67,8 y el 5%, respectivamente^{11,12}.

La MAT es secundaria a múltiples etiologías, hereditarias y adquiridas, que causan lesión endotelial y desencadenan anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y lesión orgánica, en nuestro caso, secundaria a un fármaco, Lb¹³. Se descartaron causas inmunológicas e infecciosas, entre otras, como la MAT paraneoplásica que se ha descrito en tipo tumores como los adenocarcinomas¹⁴, pero no en el carcinoma diferenciado de tiroides. Sería interesante realizar un estudio genético del complemento a los pacientes que ya han sufrido un evento y así conocer la susceptibilidad ante este tipo de tratamientos y poder anticiparnos y guiarnos en las alternativas terapéuticas.

Izzedine et al. describieron dos tipos de MAT: tipo 1 y tipo 2. La MAT tipo 1 por mitomicina C y la gemcitabina consiste en anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y enfermedad renal crónica progresiva con necesidad de diálisis incluso después de suspender el fármaco, con presencia de trombosis de los capilares glomerulares. La MAT tipo 2 causada por agentes VEGF como Lb, se presenta con proteinuria que desaparece después de suspender el fármaco, donde la trombosis de los capilares glomerulares suele estar ausente a diferencia del

tipo 1. Estos dos tipos de MAT tienen en común la endoteliosis, incluida la expansión edematosa del subendotelio, la duplicación de la membrana basal glomerular y la mesangiolisis^{8,15}. Nuestro caso podría ser una MAT tipo 2 por biopsia renal: agrandamiento de la célula endotelial, expansión del espacio subendotelial, inicio de reduplicación de la membrana basal, interposición celular con pérdida de fenestraciones y disminución de las luces de los capilares glomerulares, sin objetivarse trombos. En nuestra paciente también se observaron lesiones hialinas segmentarias y podocitos con fusión pedicelar extensa compatibles con glomeruloesclerosis focal segmentaria, como también se ha descrito en la bibliografía¹⁶. En nuestro caso, la rápida reversibilidad del cuadro podría estar relacionada con la ausencia de trombosis en la biopsia renal y la precocidad de suspensión de Lb. En comparación con los casos descritos en la bibliografía, nuestro caso es el único que presentó todos los tipos de nefrototoxicidad descrita por Lb (endoteliosis sin trombosis y glomeruloesclerosis focal y segmentaria con síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda e hipertensión arterial), además de repercusión sistémica de MAT tipo 2 (anemia, trombopenia y elevación de LDH) y que, a pesar de la gravedad de las manifestaciones, remitió de forma completa gracias al diagnóstico precoz que permitió la retirada inmediata de Lb.

Existen pocos casos publicados de nefrototoxicidad inducida por Lb. En una revisión de la bibliografía de pacientes con afectación renal inducida por Lb se han descrito 13 casos, incluyendo un estudio observacional retrospectivo en 40 pacientes que recibieron Lb (tabla 1). La nefrototoxicidad por Lb es superior en el sexo femenino (mujeres: 58,33%; hombres: 41,66%), en una media de edad de 60 años y similar en pacientes caucásicos (46%) y asiáticos (54%). La mayoría de los pacientes recibían Lb por carcinoma de tiroides (77,0%), seguido de hepatocarcinoma hepatocelular (13,3%) y de carcinoma de glándula salival (9,7%). Nuestro caso concuerda con los casos

publicados, al ser mujer de origen caucásico, con carcinoma de tiroides y 77 años. La dosis de Lb utilizada en los casos publicados era entre 8 y 24 mg con duración del tratamiento entre 0,5 y 48 meses, con suspensión de Lb tras objetivar nefrotoxicidad en todos los casos. Nuestra paciente recibió Lb a una dosis más alta (24 mg) inicialmente y requirió dos reducciones de dosis posteriormente: 20 y 14 mg, respectivamente, y la duración fue relativamente corta (6 meses) debido a nefrotoxicidad que también motivó la suspensión temprana. En cuanto a las manifestaciones de la nefrotoxicidad, el descon-trol de la HTA fue el evento más frecuente (92,30%), seguido de edemas (61,53%) y de insuficiencia renal aguda (30,76%), las tres descritas en nuestro caso. Respecto al grado de proteinuria, en orina de 24 h oscila entre < 1 g/día y 17,35 g/día. La biopsia renal se realizó en 8 de los 12 casos. En el 75% de los casos se observaron signos de MAT renal y en el 50 %, glo-meruloesclerosis focal y segmentaria. En el caso que se presenta se encontraron ambos hallazgos.

Existe controversia sobre si tratar o no tratar la proteinuria con el cambio de dosis de Lb para conseguir un equilibrio entre el riesgo de daño renal y el beneficio potencial de Lb. Masaki et al. defienden que la insuficiencia renal no revierte con la modificación de la dosis de Lb, afirma que el tratamiento debe suspenderse independientemente del control de la enfermedad oncológica⁶. Otros autores, como Usui et al., defienden que una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) disminui-do no justifica la interrupción del tratamiento, sino la suspen-sión temporal y la reanudación tras tratamiento con corticoide-s¹. Cabanillas et al. también consideran la suspensión de la medicación si la proteinuria es superior a 2 g/día y no reanu-darla nunca en caso de síndrome nefrótico¹⁷, puesto que la proteinuria es un factor de riesgo para la TFGe⁶. Este caso no fue conocido por nefrología hasta los 6 meses de tratamiento con Lb, por lo que el tratamiento previo lo llevó a cabo onco-logía, que inicialmente redujo la dosis del fármaco en 2 oca-siones debido a datos analíticos compatibles con MAT leve y, tras la segunda reducción, no se planteó tratamiento esteroideo. Después de 6 meses de tratamiento con Lb, se suspendió el fármaco definitivamente.

Se ha descrito que el cese del tratamiento con inhibidores del VEGFR revierte la MAT renal, controla la hipertensión, la proteinuria y la insuficiencia renal. Sin embargo, la reducción de la dosis de Lb o el tratamiento con prednisolona no ayuda a con-trolar dicha nefrotoxicidad¹. En los casos publicados (tabla 1), la suspensión definitiva de Lb consiguió la resolución parcial (84,61%) y la resolución completa (15,38%), entendiéndose como resolución parcial o completa el grado de mejoría de la función renal y/o proteinuria. Solamente se describió resolución completa en 2 casos con proteinuria sin insuficiencia renal, resolución parcial en 10 casos con insuficiencia renal asociada y en el estudio de 40 pacientes no se analizó. En el caso que se presenta, la reducción de la dosis no fue suficiente y requirió la suspensión completa de este.

La duración de la recuperación después de suspender el uso de Lb osciló entre 1 semana y 15 meses. En este caso, a pesar de

la insuficiencia renal asociada, la resolución fue completa y rá-pida: 3 meses después de la suspensión de Lb.

Aunque la suspensión de Lb ha mostrado efectos beneficiosos sobre la proteinuria y la función renal en la mayoría de los pacientes, se observó progresión tumoral tras la retirada del fármaco en todos los casos. Parece que la reducción del fár-maco en lugar de la suspensión, con un estrecho seguimiento renal, es un enfoque razonable¹⁸. La sustitución de Lb por otro ITC denominado sorafenib ha sido útil en el control del síndrome nefrótico y control del cáncer¹⁹. Tras la suspensión de Lb en nuestra paciente se produjo resolución de la MAT, remisión completa del síndrome nefrótico y recuperación de la TFGe; sin embargo, también se objetivó progresión tumoral en la tomografía computarizada (TC) y la gammagrafía ósea, lo que plantea otras líneas de tratamiento muy limitadas para el CDT a diferencia de otras neoplasias malignas²⁰. En nuestro caso se asumió lo sucedido como toxicidad por Lb y no se planteó tratamiento con sorafenib o cabozantinib, otros ITC aprobados en cáncer de tiroides, por la toxicidad potencial de la misma clase que la padecida por Lb. Con los resultados de TMB elevado del estudio molecular realizado en la muestra tumoral de la paciente, se le pudo ofrecer como alternativa terapéutica dostarlimab dentro de un ensayo clínico. Dostarlimab es un anticuerpo monoclonal contra la proteína de superficie PD-1 de las células cancerosas, proteína que inhibe la capacidad del sistema inmunitario para combatir el cáncer²¹. La paciente actualmente presenta una función renal normal sin proteinuria. El seguimiento de la paciente dentro del ensayo clínico continúa siendo en nuestro hospital, por lo que las alteraciones analíticas que pudieran ser compatibles con MAT serían detec-tadas por alerta informática implantada. Sin embargo, el modo de actuación con o sin tratamiento corticoideo interme-dio sería objeto de valoración clínica sin que exista ningún protocolo definido.

La diferencia de nuestro caso con los anteriormente publicados radica en el hecho de que es el primer caso con MAT renal grave, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda que remite de forma completa tras su suspensión y en un corto pe-riodo de tiempo (3 meses) gracias al diagnóstico precoz, todo ello favorecido por la ausencia de trombosis renal, como en la MAT tipo 2. La implantación de una alerta informática en nuestro hospital con la valoración precoz por nefrología, per-mitió la suspensión rápida del fármaco y evitó daños más graves, como la instauración de las lesiones y el desarrollo de enfermedad renal crónica²⁹.

CONCLUSIONES

Se presenta el primer caso de CDT yodorretráctario en estadio IV tratado con Lb, con MAT, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda, en el cual la detección precoz de la nefrotoxicidad y la retirada temprana del fármaco favorecieron una rápida re-misión completa del cuadro.

Conflictos de intereses

Los autores de este artículo declaran que no tienen conflictos de interés.

Tabla 1. Resumen de los pacientes con toxicidad renal inducida por lenvatinib publicado en la bibliografía de 2019 a 2020²² y recopilación hasta 2022

Paciente	Sexo/ edad (años)	Origen	Tumor	Dosis de Lb (por día)/ duración (mes)	HTA	MAT	Proteinuria/FRA	Biopsia renal	Tratamiento	Resultado
1, 2018 ²³	M/36	Caucásico	Carcinoma de tiroides	24 mg/19	Sí	No	Sí (3,1 g/24 h)/no (Cr 0,9; FG 82,3)	GEFS	Lb suspendido	Recuperación completa en 1 año (0,1 g/24 h)
2, 2018 ²⁴	M/70	Japonés	Carcinoma de tiroides	24 mg/26	Sí	Sí	Sí (3,5 g/24 h)/sí (Cr 1,12; FG 37,4)	MAT	Disminución a Lb 8 mg y suspensión (FG 66 ml/min)	Recuperación parcial en 2 meses (FG 66 ml/min)
3, 2018 ¹⁶	M/79	Japonés	Carcinoma de tiroides	10 mg/3	Sí	No	Sí (11,8 g/24 h)/no (Cr 1,17; FG 34)	GEFS	Lb suspendido	Recuperación completa en 15 meses (proteinuria 0,116 g/24 h)
4, 2018 ²⁵	H/44	Caucásico	Carcinoma de tiroides	24 mg/6 20 mg/4 14 mg/26 10 mg/12	Sí	Sí	Sí (3,5 g/24 h)/sí (Cr 1,90; FG 31,5)	GEFS, MAT	Disminución a Lb 10 mg y suspensión (2 g/24 h; Cr 1,68; FG 48,7). ERC	Recuperación parcial en 1 mes (2 g/24 h; Cr 1,68; FG 48,7). ERC
5, 2018 ²⁵	M/59	Caucásico	Carcinoma de glándula salival	24 mg/15	No	NR	Sí (< 1 g/24 h)/sí (Cr 2,81)	NR	Disminución de Lb, prednisolona 40 mg, Lb suspendido	Recuperación parcial en 10 días (mejoría de función renal)
6, 2018 ²⁶	H/67	Caucásico	Carcinoma de tiroides	24 mg/9	Sí	NR	NA/sí (Cr 2,46; FG 26)	NR	Lb suspendido	Recuperación parcial en 8 meses (Cr 2; FG 32,5)
7, 2020 ¹⁹	H/56	Taiwanés	Carcinoma de tiroides	20 mg/1	Sí	NR	Sí (9,9 g/24 h)/no (Cr 0,56; FG 115)	NR	Disminución a Lb 10 mg y suspensión con sustitución por sorafenib	Recuperación parcial en 5 meses (0,962 g/24 h)

(Continúa)

Tabla 1. Resumen de los pacientes con toxicidad renal inducida por lenvatinib publicado en la bibliografía de 2019 a 202022 y recopilación hasta 2022 (cont.)

Paciente	Sexo/ edad (años)	Origen	Tumor	Dosis de Lb (por día)/ duración (mes)	HTA	MAT	Proteinuria/FRA	Biopsia renal	Tratamiento	Resultado
8, 2020 ²²	M/67	Tailandés	Carcinoma hepatocelular	8 mg/0,5	Sí	NR	Sí (7 g/24 h)/no (Cr 0,9; FG 66)	NR	Lb suspendido	Recuperación parcial en 1 semana (0,95 g/día)
9 (40 pacientes), 2021 ⁶	H y M/67	Japonés	Carcinoma de tiroides	9,6 mg/> 6	Sí	NR	Sí (3,5 g/24 h)/sí (FG 64,8)	NR	Disminución de Lb y NA suspensión	Disminución parcial (1 g/día)
10, 2022 ²⁷	H/37	Filipino	Carcinoma de tiroides	24 mg/35	Sí	Sí	Sí (2,7 g/24 h)/no (Cr 1,1; FG 85,3)	MAT	Disminución a 20 mg de Lb y suspensión	Disminución parcial (0,464 g/24 h)
11, 2022 ²⁷	M/66	Caucásico	Carcinoma de tiroides	20 mg/18	Sí	Sí	Sí (4,8 g/24 h)/no (Cr 1; FG 58,7)	MAT	Suspensión temporal, reanudación a Lb 14 mg y suspensión definitiva	Suspensión temporal, reanudación a Lb 14 mg y suspensión definitiva
12, 2022 ²⁷	M/56	Caucásico	Carcinoma de tiroides	20 mg/8	Sí	Sí	Sí (1,8 g/24 h)/no (Cr 0,8; FG 82,4)	GNMP, MAT	Disminución a Lb 10 mg y suspensión	Disminución parcial (disminución de proteinuria)
13, 2022 ²⁸	H/77	Japonés	Hepatocarcinoma	8 mg/2	Sí	Sí con MAT sistémica (anemia, trombopenia)	Sí (17,35 g/24 h)/no (Cr 1,7; FG 23)	MAT, podocitopatía, tubulopatía	Disminución a Lb a 4/8 mg a días alternos, interrupción temporal 12 días, reintroducción a días alternos 4/8 mg, suspensión definitiva	Disminución parcial (6,84 g/24 h; FG 23 ml/min)
14, 2022 (nuestro caso)	M/77	Caucásico	Carcinoma de tiroides	24 mg/6 20 mg/ 14 mg/	Sí	Sí con MAT sistémica (anemia, trombopenia)	Sí (4,37 g/24 h)/sí (Cr 1,7; FG 27)	MAT, GEFS	Suspensión definitiva	Recuperación completa en 3 meses

EA: eventos adversos; GEFS: glomerulosclerosis focal y segmentaria; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; H: hombre; HTA: hipertensión; IF: inmunofluorescencia; M: mujer; MAT: microangiopatía trombotica; NA: no aplicable; NR: no realizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Usui J, Glezman IG, Salvatore SP, Chandran CB, Flombaum CD, Seshan SV. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol.* 2014;45:1918-27.
2. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell.* 2014;6:18.
3. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:621-30.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1473-82.
5. Oikonomopoulos G, Aravind P, Sarker D. Lenvatinib: a potential breakthrough in advanced hepatocellular carcinoma? *Future Oncol.* 2016;12:465-76.
6. Masaki C, Sugino K, Kobayashi S, Hosoi Y, Ono R, Yamazaki H, et al. Impact of lenvatinib on renal function: long-term analysis of differentiated thyroid cancer patients. *BMC Cancer.* 2021;21:894.
7. Zhang W, Feng LJ, Teng F, Li YH, Zhang X, Ran YG. Incidence and risk of proteinuria associated with newly approved vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: an up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13:311-20.
8. Izzidine H, Mangier M, Ory V, Zhang SY, Sendeyo K, Bouachi K, et al. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. *Kidney Int.* 2014;85:457-70.
9. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163-73.
10. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2974-84.
11. Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine.* 2017;56:121-8.
12. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest.* 2003;111:707-16.
13. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654-66.
14. Govind Babu K, Bhat GR. Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *Ecancermedicalscience.* 2016;10:649.
15. Toriu N, Sekine A, Mizuno H, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hiramatsu R, et al. Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol.* 2019;12:391-400.
16. Furuto Y, Hashimoto H, Namikawa A, Outi H, Takahashi H, Horiuti H, et al. Focal segmental glomerulosclerosis lesion associated with inhibition of tyrosine kinases by lenvatinib: a case report. *BMC Nephrol.* 2018;19:273.
17. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment - Cabanillas - 2015 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [citado 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.29395>.
18. Microangiopatía trombótica con proteinuria grave inducida por lenvatinib para el carcinoma de tiroides papilar refractario al yodo radiactivo - Texto completo - Informes de casos en oncología 2018, vol. 11, No. 3 - Editorial Karger [Internet]. [citado 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://karger.com/cro/article/11/3/735/89771/Thrombotic-Microangiopathy-with-Severe-Proteinuria>.
19. Yang CH, Chen KT, Lin YS, Hsu CY, Ou YC, Tung MC. Improvement of lenvatinib-induced nephrotic syndrome after adaptation to sorafenib in thyroid cancer: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8:4883-94.
20. Goto H, Kiyota N, Otsuki N, Imamura Y, Chayahara N, Suto H, et al. Successful treatment switch from lenvatinib to sorafenib in a patient with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer intolerant to lenvatinib due to severe proteinuria. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45:1249-52.
21. Babar Q, Saeed A, Murugappan S, Dhumal D, Tabish T, Thorat ND. Promise of dostarlimab in cancer therapy: Advancements and cross-talk considerations. *Drug Discov Today.* 2023;28:103577.
22. Prasoppakorn T, Thanapirom K, Treeprasertsuk S. Nephrotic Syndrome Induced by Lenvatinib Treatment for Hepatocellular Carcinoma. *Case Reports Hepatol.* 2022;2022:e5101856.
23. Fleming K, McGuinness J, Kipgen D, Glen H, Spiliopoulos P. A Case of Lenvatinib-Induced Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) in Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Case Rep Oncol Med.* 2018;2018:6927639.
24. Hyogo Y, Kiyota N, Otsuki N, Goto S, Imamura Y, Chayahara N, et al. Thrombotic Microangiopathy with Severe Proteinuria Induced by Lenvatinib for Radioactive Iodine-RefRACTORY Papillary Thyroid Carcinoma. *CRO.* 2018;11:735-41.
25. Cavalieri S, Cosmai L, Genderini A, Nebuloni M, Tosoni A, Favale F, et al. Lenvatinib-induced renal failure: two first-time case reports and review of literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:379-85.
26. Paschke L, Lincke T, Mühlberg KS, Jabs WJ, Lindner TH, Paschke R. Anti VEGF-TKI Treatment and New Renal Adverse Events Not Reported in Phase III Trials. *Eur Thyroid J.* 2018;7:308-12.
27. Delsante M, Monroy-Trujillo JM, Carter-Monroe N, Ball DW, Rosenberg AZ. Lenvatinib-related renal microangiopathy: a case series. *Virchows Arch.* 2022;480:467-73.
28. Nakashima S, Sekine A, Sawa N, Kawamura Y, Kono K, Kinowaki K, et al. Thrombotic Microangiopathy, Podocytopathy, and Damage to the Renal Tubules with Severe Proteinuria and Acute Renal Dysfunction Induced by Lenvatinib. *Intern Med.* 2022;61:3083-8.
29. Delsante M, Monroy-Trujillo JM, Carter-Monroe N, Ball DW, Rosenberg AZ. Lenvatinib-related renal microangiopathy: a case series. *Virchows Arch.* 2022;480:467-73.