

- MM, Reichlin M, Evans J; Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:2156-63.
5. Sen D, Isenberg DA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:651-8.
  6. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, Bellisai F, Marcolongo R, Cervera R, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. Clin Exp Rheumatol* 1998;16(5):541-6.
  7. Nasr SH, D'Agati VD, Park H-R, Sterman PL, Goyzueta JD, Dressler RM, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:682-90.
  8. Chin HJ, Ahn C, Lim CS, Chung HK, Lee JG, Song YW, et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2000;20:57-63.
  9. Nishiya K, Chikazawa H, Nishimura S, Hidakawa N, Hashimoto K. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus is unrelated to clinical features. *Clin Rheumatol* 1997;16:70-5.
  10. Cambridge G, Wallace H, Bernstein RM, Weaker B. Autoantibodies to myeloperoxidase in idiopathic and drug-induced systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994;33:109-14.

**Arpit Bhargava<sup>1</sup>, Luis M. Ortega<sup>2</sup>, Ali Nayer<sup>3</sup>, Víctor Burguera<sup>4</sup>, Katherine Jasnosz<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Division of Nephrology and Hypertension. Allegheny General Hospital. Pittsburgh, Pennsylvania (USA); <sup>2</sup> Division of Nephrology and Hypertension. Allegheny General Hospital/ Temple University School of Medicine. Pittsburgh, Pennsylvania (USA); <sup>3</sup> Division of Nephrology and Hypertension. University of Miami, Florida (USA); <sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Ramon y Cajal. Madrid (Spain); <sup>5</sup> Department of Pathology. Allegheny General Hospital. Pittsburgh, Pennsylvania (USA).

**Correspondence:** Arpit Bhargava  
Division of Nephrology and Hypertension.  
Allegheny General Hospital.  
320 East North Ave Pittsburgh, 15221-477.  
Pittsburgh, Pennsylvania, USA.  
lortega@wpahs.org

## C) CASOS CLÍNICOS BREVES

### Rápida progresión de poliquistosis renal durante el tratamiento con anticuerpos neutralizantes antifactor de necrosis tumoral

*Nefrología* 2014;34(5):681-3  
doi:10.3265/Nefrología.pre2014.Jun.12600

#### Sr. Director:

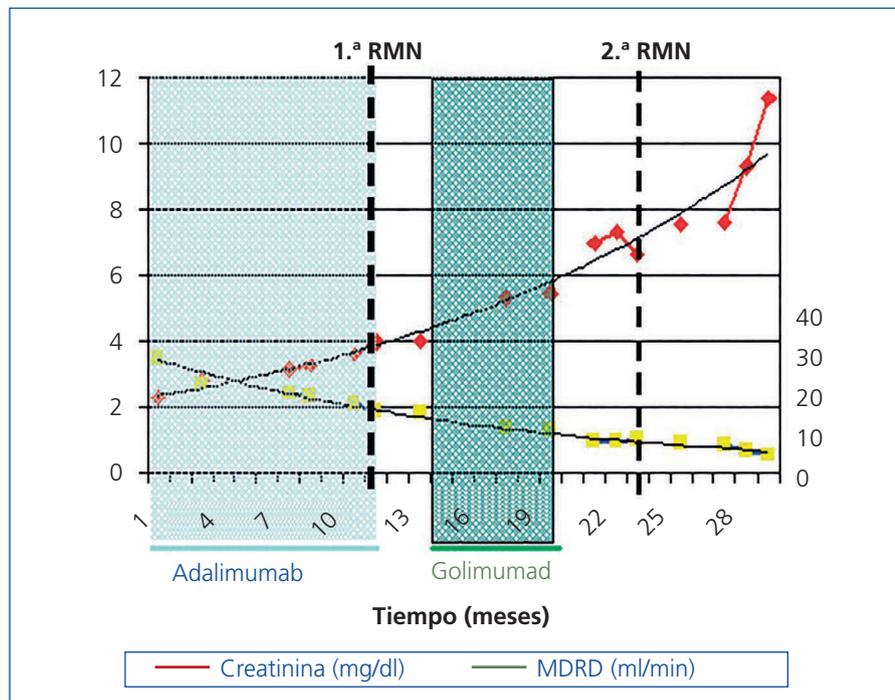
La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es una enfermedad hereditaria producida por mutaciones en los genes *pkd1* y *pkd2* que codifican las poliquistinas 1 y 2<sup>1</sup>. La enfermedad suele progresar más rápidamente en los pacientes con afectación del *pkd1*, aunque existe gran variabilidad interindividual, incluso dentro de una misma familia. Es más, la progresión en un mismo paciente no es lineal y en ocasiones puede acelerarse. Entre las explicaciones

para esta variabilidad fenotípica se contempla la existencia de mutaciones de diversa gravedad, la carga genética del individuo, la necesidad de un segundo *hit* genético y el impacto de factores ambientales o tercer *hit*<sup>2</sup>. De la hipótesis del segundo *hit* se deduce que la enfermedad poliquística es fenotípicamente dominante pero molecularmente recesiva, de tal manera que, para que una célula tubular origine un quiste, es precisa una segunda mutación somática en el segundo gen *pkd1* o *pkd2*, además de la mutación genética heredada. Con respecto al tercer *hit*, existe evidencia en modelos animales de que la inflamación puede contribuir a la progresión de la cistogénesis. El factor de necrosis tumoral (TNF), la citoquina proinflamatoria por excelencia, disminuye la expresión de poliquistina 2 en ratones<sup>3,4</sup>. Comunicamos la evolución de la función y del volumen renal en un paciente con PQRAD tratado durante más de un año con anticuerpos neutralizantes anti-TNF por otra enfermedad.

#### CASO CLÍNICO

Varón de 35 años diagnosticado de espondilitis anquilosante HLA B27 positiva en 2011. Una ecografía abdominal mostró múltiples quistes hepáticos y renales. Riñón derecho de 18 cm e izquierdo de 19 cm. Ante ausencia de historia familiar de enfermedades quísticas, se diagnostica de enfermedad poliquística por mutación *de novo*.

En marzo de 2011 inicia tratamiento con adalimumab (Humira®) 40 mg cada 15 días. En ese momento presenta: hemoglobina (Hb) 12,4 g/dl, creatinina (Cr) 2,3 mg/dl, filtrado glomerular estimado (FGe) MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, proteinuria de 10 mg/dl. En septiembre de 2011 muestra: Cr 3,24 mg/dl, FGe MDRD 23 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, proteinuria 1,78 g/24 h (figura 1). Se suspende el tratamiento en enero de 2012 por el desarrollo de polineuropatía y púrpura. En febrero de 2012 una resonancia magnética nuclear (RMN) demuestra riñón derecho de 18 cm (volumen de 2450 ml) y riñón izquierdo de 18 cm (2250 ml).



**Figura 1.** Evolución de la función renal a lo largo de 29 meses. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; RMN: resonancia magnética nuclear.

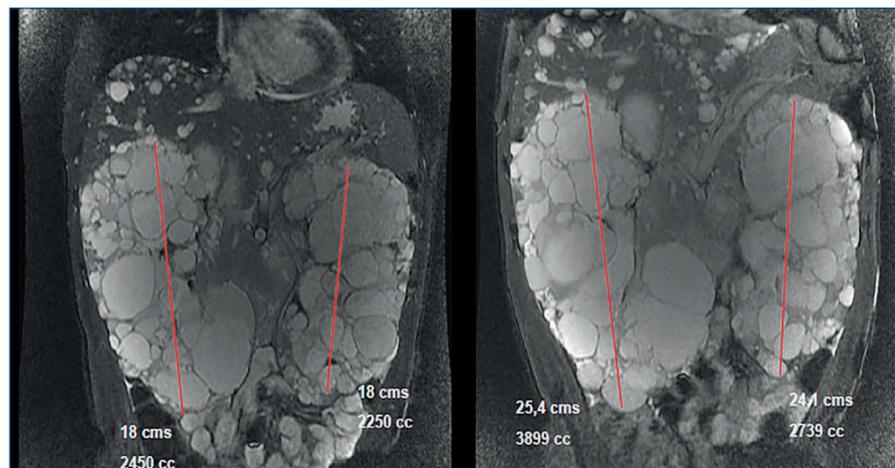
En abril de 2012 se inicia Golimumab (Simponi®) 50 mg cada cinco semanas. Se administran seis dosis y se suspende en septiembre de 2012, al referir el paciente un llamativo aumento del diámetro abdominal y hernia umbilical que relaciona directamente con la administración del fármaco. En diciembre de 2012 se administra una última dosis. En marzo de 2013, una nueva RMN demuestra riñón derecho de 25,4 cm con un volumen de 3899 ml y riñón iz-

quierdo de 24,1 cm con un volumen de 2739 ml (figura 2) y discreto aumento en mucha menor cuantía de los quistes hepáticos.

**DISCUSIÓN**

La PQRAD no tiene un tratamiento específico. Sin embargo, se están estudiando varias aproximaciones terapéuticas diseñadas a partir de hallazgos en modelos experimentales y de obser-

vaciones clínicas. El ensayo TEMPO 3:4 observó que tolvaptán reducía la velocidad de crecimiento de los quistes y la pérdida de filtrado glomerular<sup>5</sup>. Previamente se había observado que los vaptanes enlentecían la progresión de la cistogénesis murina<sup>6</sup>. En ensayos clínicos el inhibidor de mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) sirolimus no detuvo el crecimiento de los quistes renales y everolimus disminuyó la velocidad de crecimiento, pero no el deterioro de la función renal<sup>7,8</sup>. De nuevo el racional partió de estudios preclínicos en animales<sup>9</sup>. El ensayo ALADIN demostró que la somatostatina de larga duración enlentecía el crecimiento de los quistes<sup>10</sup>. La elección de la somatostatina se basó en un caso clínico. Una mujer con PQRAD recibió tratamiento con somatostatina para un adenoma hipofisario y mejoró su nefropatía quística<sup>11</sup>. En este sentido, observaciones en un solo paciente pueden orientar sobre la posible utilidad de una maniobra terapéutica. En ratones *pkd2 +/-* el TNF aumentó la cistogénesis y el etanercept la redujo<sup>3</sup>. El TNF disminuyó la poliquistina 2 funcionando por debajo de un umbral crítico, como consecuencia del incremento de expresión de la proteína FIP2<sup>3</sup>. Resulta así de particular interés la evolución del paciente que reportamos durante el tratamiento con anti-TNF para una enfermedad concomitante. Durante este período la PQRAD progresó rápidamente. El FGe cayó con una pendiente de -1,1 ml/min/mes de forma homogénea en el tiempo (y el volumen de los riñones aumentó una media de 71 % [1938 ml]). Esta velocidad de progresión es muy superior a la de los pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos recientes (tabla 1)<sup>5,7,8,10,12</sup>. En contra de la observación experimental<sup>3</sup> y de la esperanza puesta en la posible eficacia de las terapias anti-TNF<sup>4</sup>, no hubo evidencia de efecto terapéutico, al menos en este estadio de la enfermedad. Al tratarse de un solo caso clínico, no es una observación definitiva. De hecho, se puede argumentar que la existencia de una enfermedad inflamatoria sistémica pudo contribuir a acelerar la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento anti-TNF fue efectivo para



**Figura 2.** Imagen comparativa del tamaño renal en las resonancias magnéticas nucleares de 2012 (izquierda) y 2013 (derecha).

Jr, et al.; CRISP Investigators. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:2122-30.

**Juan A. Martín-Navarro<sup>1</sup>,  
María J. Gutiérrez-Sánchez<sup>1</sup>,  
Vladimir Petkov-Stoyanov<sup>1</sup>,  
Alberto Ortiz-Ardunán<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Sección de Nefrología. Hospital del Tajo. Aranjuez, Madrid.

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. IRSIN. Universidad Autónoma de Madrid.

**Correspondencia:** Juan A. Martín Navarro  
Sección de Nefrología. Hospital del Tajo.  
Avda. Amazonas Central, SN, 28300. Aranjuez,  
Madrid.

juanmartinnav@hotmail.com

## Líquido peritoneal turbio no infeccioso secundario a lercanidipino

*Nefrología* 2014;34(5):683-5

doi:10.3265/Nefrología.pre2014.Apr.12500

### Sr. Director:

Es un hecho conocido que ciertos fármacos antagonistas del calcio (AACC) pueden provocar la aparición de líquido peritoneal turbio sin que medie causa infecciosa (LPTNI).

Presentamos el que creemos el primer caso de líquido peritoneal turbio en relación con el lercanidipino reseñado en nuestro país y posiblemente en Europa.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años, caucásica, con insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis mesangial, hipertensa en tratamiento con valsartán 320 mg/día y doxazosina 4 mg/día, y en diálisis peritoneal. Consulta por aparición de líquido peritoneal turbio. No refería dolor abdominal, fiebre ni ningún otro síntoma abdominal. Tres días antes se había añadido al tratamiento lercanidipino 5 mg/día. El aspecto del líquido peritoneal era lechoso y

**Tabla 1.** Aumento del volumen renal en pacientes asignados al grupo placebo en grandes estudios observacionales y ensayos clínicos y en el paciente reportado

|   | Incremento de volumen renal total  | Descenso FGe     |
|---|--|------------------|
| Grantham (volumen inicial >1500 ml y 30 años) <sup>12</sup> | 144 ml/año, 6,7 %/año  | -5,04 ml/min/año |
| Torres <sup>5</sup>   | 4,4 %/año si volumen inicial < 1500 ml<br>6,7 %/año si volumen inicial > 1500 ml | -3,81 mg/ml/año  |
| Walz <sup>7</sup>   | 319 ml/2 años (159 ml/año)   | -3,81 ml/min/año |
| Serra <sup>8</sup>  | 140 ml/18 meses (93 ml/año)  | -2,33 ml/min/año |
| Caroli <sup>10</sup>  | 460 ml/3 años (153 ml/año)   | -4,95 ml/min/año |
| El presente caso  | 1938 ml/12 meses 70,6 %/año  | -13,2 ml/min/año |

FGe: filtrado glomerular estimado.

controlar la actividad de la espondilitis anquilopoyética.

En conclusión, comunicamos el caso de un paciente con PQRAD tratado con anti-TNF por una enfermedad reumatológica concomitante, cuya enfermedad renal progresó rápidamente. Este caso clínico argumenta en contra de la eficacia de los anti-TNF para tratar la PQRAD humana.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

- Mochizuki T, Tsuchiya K, Nitta K. Autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances in pathogenesis and potential therapies. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:317-26.
- Aguiari G, Catizone L, del Senno L. Multidrug therapy for polycystic kidney disease: a review and perspective. *Am J Nephrol* 2013;37:175-82.
- Li X, Magenheimer BS, Xia S, Johnson T, Wallace DP, Calvet JP, et al. A tumor necrosis factor-alpha-mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2008;14:863-8.
- Pirson Y. Does TNF-alpha enhance cystogenesis in ADPKD? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3773-5.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al.; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal

dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.

- Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323-6.
- Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:830-40.
- Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:820-9.
- Tao Y, Kim J, Schrier RW, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:46-51.
- Caroli A, Perico N, Perna A, Antiga L, Brambilla P, Pisani A, et al.; for the ALADIN study group. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1485-95.
- Ruggenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-lordache B, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:206-16.
- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF