

# Fracaso renal agudo y síndrome nefrótico en paciente oncológico

Irene Mínguez Toral<sup>1</sup>, Ana Saiz González<sup>2</sup>, Francisco Javier Díaz Crespo<sup>3</sup>,  
Milagros Fernández-Lucas<sup>1</sup>, Vanessa Lopes Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2023;15(1):71-78

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

El planteamiento inicial de este caso clínico cerrado y los comentarios de los lectores pueden consultarse en la dirección:  
<https://www.revistanefrologia.com/es-caso-cerrado-14>

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes oncológicos pueden presentar fracaso renal agudo (FRA) por una gran variedad de causas (tabla 1), pero cuando este se presenta en asociación con proteinuria o síndrome nefrótico debe hacer sospechar una etiología glomerular como causa más probable.

El fracaso renal agudo en pacientes oncológicos puede tener graves consecuencias, como la necesidad de diálisis, la interrupción del tratamiento oncológico y, en casos extremos, el fallecimiento del paciente. Dado el enorme avance en la terapéutica oncológica, la afectación renal paraneoplásica cada vez es menos frecuente; sin embargo, se está detectando un incremento en las glomerulopatías asociadas a algunos tipos de terapias dirigidas.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 65 años con antecedentes de carcinoma seroso de ovario diagnosticado en 2018, tratada con cirugía citorreductora y terapia adyuvante con carboplatino-paclitaxel. Debido a progresión tumoral, la paciente recibió

varias líneas de tratamiento secuenciales: nivarib, cobimetinib y atezolizumab; después, carboplatino, doxorubicina y bevacizumab; finalmente, la última línea fue carboplatino, gemcitabina y bevacizumab, para continuar con bevacizumab de mantenimiento, que se suspendió por deterioro progresivo de la función renal.

Dos meses después, la paciente ingresó en Oncología por empeoramiento de la función renal, hipertensión arterial mal controlada con necesidad de hasta 5 fármacos antihipertensivos, proteinuria nefrótica y lesiones cutáneas. La paciente se encontraba eupneica y negaba fiebre, manifestaciones clínicas gastrointestinales, artralgias o síntomas a otros niveles. Se interconsultó a Nefrología.

## Constantes al ingreso

- Tensión arterial: 180/110 mmHg.
- Frecuencia cardíaca: 70 lpm.
- Saturación de oxígeno: 96.
- Temperatura: 36,5 °C.

## Exploración física

Alopecia. Auscultación cardiopulmonar normal. Lesiones petequiales en miembros inferiores. Sin edema en miembros inferiores. Exploración neurológica normal.

## Hallazgos analíticos

- Bioquímica: creatinina, 2,6 mg/dl; CKD-EPI, 20,4 ml/min; albúmina, 2,8 g/dl; lactato-deshidrogenasa, 460 UI/l. Perfil hepático normal. Electrolitos en rango.

**Correspondencia:** Vanessa Lopes Martín

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Ramón y Cajal.

M-607, 9, 100, 28034 Madrid.

vanessa.lopes@salud.madrid.org

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

**Tabla 1. Causas de fracaso renal agudo en el paciente oncológico**

<b>Factores funcionales</b>	Vómitos, diarrea, hipotensión o fiebre
<b>Exposición a contrastes yodados</b>	
<b>Nefritis por radiación</b>	
<b>Uso concomitante de fármacos con potencial toxicidad renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– AINE</li> <li>– Antibióticos</li> <li>– Inhibidores de la bomba de protones</li> <li>– Diuréticos</li> </ul>
<b>FRA en contexto de infecciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Prerenal</li> <li>– Nefritis intersticial</li> <li>– NTA séptica</li> <li>– Glomerulonefritis post- o parainfecciosa</li> </ul>
<b>Pérdida de parénquima renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nefrectomía por cáncer renal</li> </ul>
<b>FRA obstructivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumores uroteliales que invaden y obstruyen la vía urinaria</li> <li>– Tumores que comprimen de forma extrínseca</li> </ul>
<b>Exposición a quimioterápicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cisplatino, gemcitabina, pemetrexed, isofosfamida, etc.</li> <li>– Inhibidores de la tirosina-cinasa</li> <li>– Inmunoterapia</li> </ul>
<b>Glomerulopatías paraneoplásicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Riñón de mieloma</li> <li>– Glomerulonefritis membranosa</li> <li>– Glomerulonefritis membranoproliferativa</li> <li>– Crioglobulinemia</li> <li>– Podocitopatías</li> <li>– Glomerulonefritis C3</li> <li>– Microangiopatía</li> </ul>

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FRA: fracaso renal agudo; NTA: necrosis tubular aguda.

- Hemoglobina, 8 g/dl; leucocitos,  $4,40 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; linfocitos,  $1,15 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; plaquetas,  $40,80 \times 10^3/\mu\text{l}$ .
- Orina: ProtU/CrU 5.152 mg/g. Sedimento urinario: sin alteraciones.
- Estudio de factores de la coagulación dentro de la normalidad.
- Frotis sanguíneo: 1-2 esquistocitos por campo.
- Ferritina: 2.820 ng/ml, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> normales.
- Haptoglobina indetectable; prueba de Coombs directa negativa.
- Actividad ADAMTS-13: 65%, Plasmic Score: 4.
- Inmunidad: ANA: 1/160, antiADN (-), anti-SM (+), anti-Ro (+), anti-La (-). Complemento normal. Factor reumatoide negativo. pANCA, cANCA, anti-MBG y crioglobulinas, negativos. Anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos negativos. AntiPLA2R, negativos. Reactividad débil frente a THSD7A. Inmunofijación en sangre y orina negativas. Índice kappa/lambda normal.
- Serologías del VIH, VHB, VHC y sífilis negativas. Carga viral de citomegalovirus indetectable.

### Reevaluación de la tomografía computarizada de todo el cuerpo

Progresión tumoral con implantes y adenopatías abdominales.

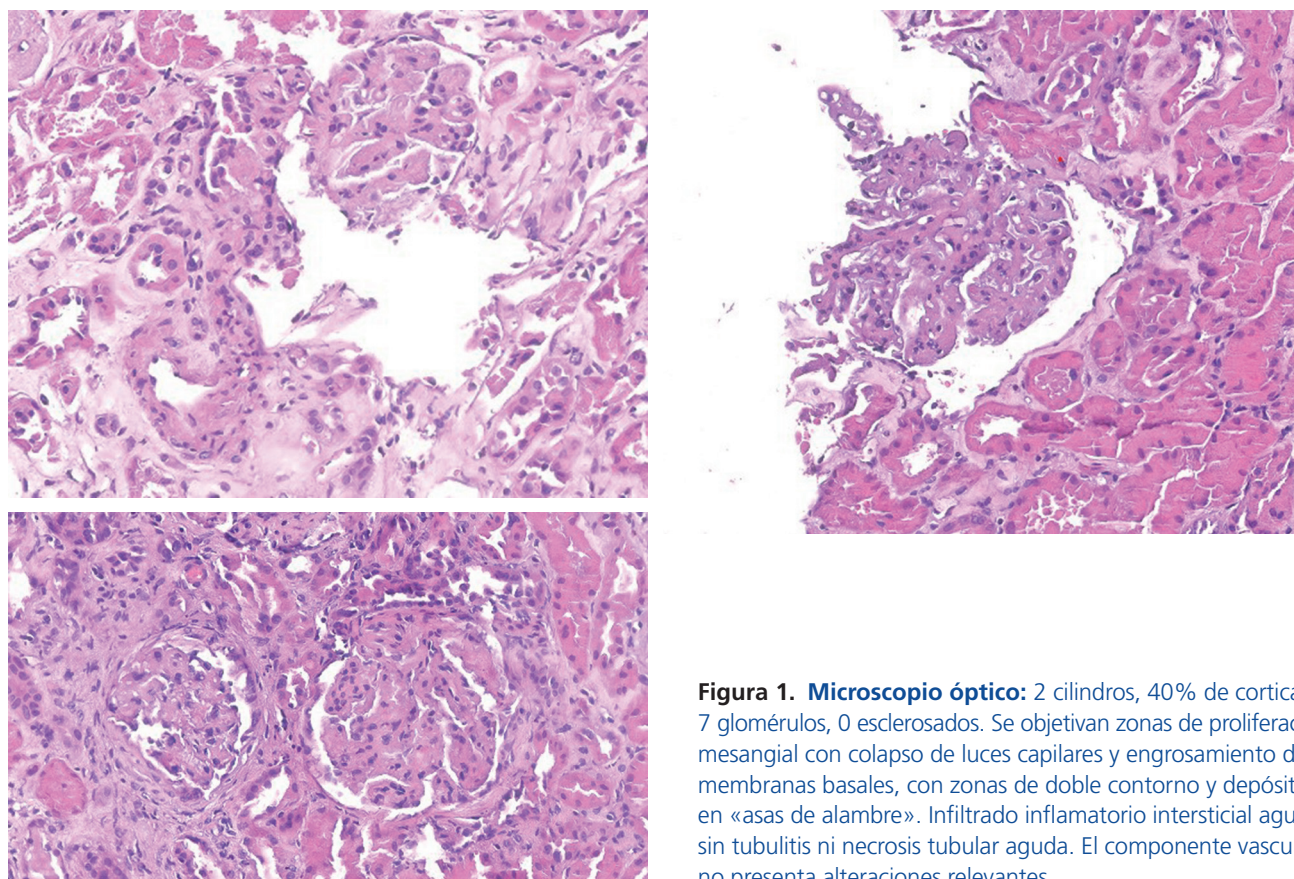
### Interconsulta a Dermatología

Dermatosis purpúrica pigmentada tipo Schamberg (capilaritis).

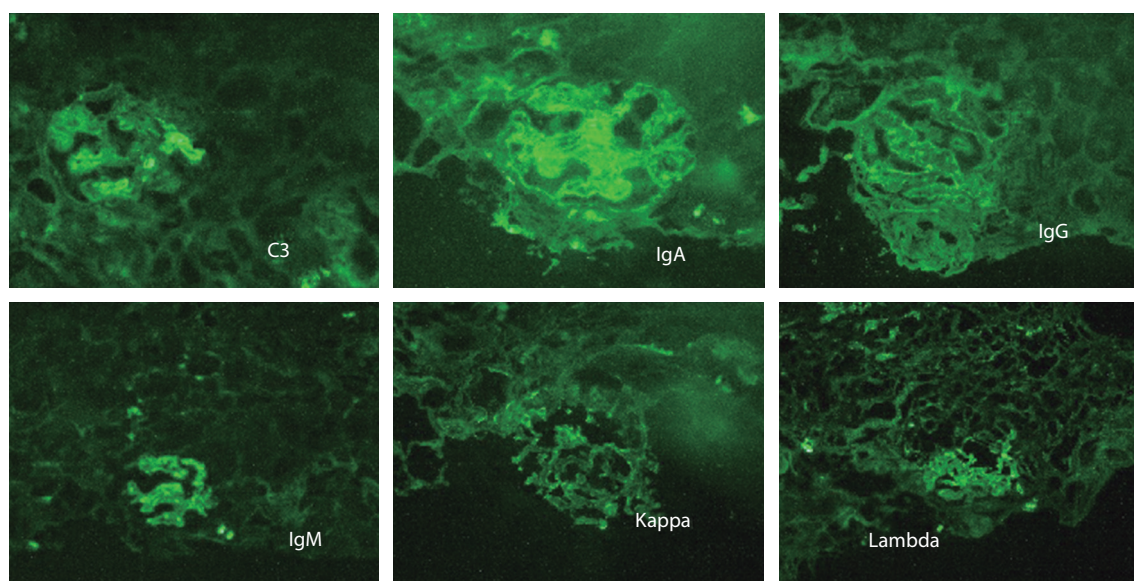
Durante el ingreso se realizó biopsia renal y se inició tratamiento empírico con prednisona oral (1 mg/kg/día), con lo cual presentó mejoría parcial de función renal, proteinuria y alteraciones hematológicas, y fue dada de alta con un valor de creatinina de 1,7 mg/dl y ProtU/CrU de 2,7 mg/g e iniciando seguimiento en consultas, donde se recibió el resultado definitivo de la biopsia renal.

### Biopsia renal

Véanse las figuras 1-3.



**Figura 1. Microscopio óptico:** 2 cilindros, 40% de cortical, 7 glomérulos, 0 esclerosados. Se objetivan zonas de proliferación mesangial con colapso de luces capilares y engrosamiento de membranas basales, con zonas de doble contorno y depósitos en «asas de alambre». Infiltrado inflamatorio intersticial agudo, sin tubulitis ni necrosis tubular aguda. El componente vascular no presenta alteraciones relevantes.



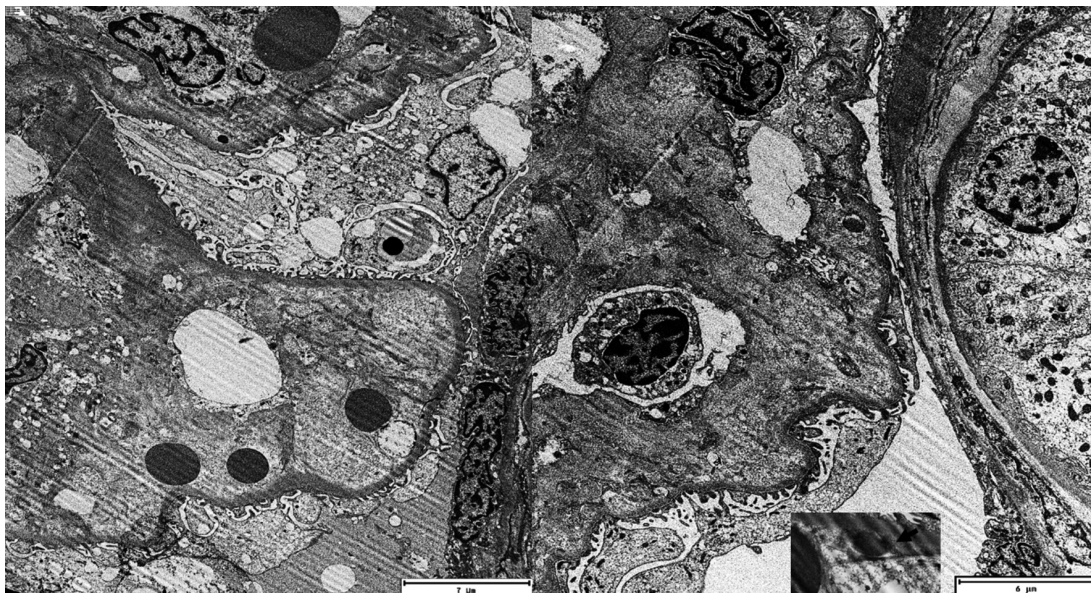
**Figura 2. Inmunofluorescencia:** IgG (++), IgA (++), IgM (++), C3 (++), kappa (++), lambda (++).

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico sindrómico planteado antes de la biopsia fue el de fracaso renal agudo no oligúrico, proteinuria en rango nefrótico, hipertensión resistente y anemia microangiopática. En el diagnós-

tico diferencial inicial se incluyó patología renal paraneoplásica (glomerulonefritis membranosa THSD7A y microangiopatía paraneoplásica) frente al efecto adverso de inmunoterapia previa y tratamiento antiangiogénico (glomerulopatía inmunomediada y microangiopatía trombótica [MAT] secundaria a bevacizumab).





**Figura 3. Microscopio electrónico:** 2 glomerulos con cambios vellositarios de su citoplasma. Los pedicelos están preservados. Las membranas basales presentan engrosamiento irregular y desdoblamiento por interposición mesangial, con ocasionales depósitos subendoteliales electrodensos. La lámina rara interna está ampliada por edema subendotelial masivo. No se observan depósitos subepiteliales ni intramembranosos. Los endotelios están tumefactos y las fenestraciones se encuentran borradas. Los mesangios están ampliados con presencia de áreas de mesangiolisis y de manera ocasional se observan depósitos electrodensos de forma amorfa. Las luces capilares están disminuidas por el edema subendotelial. Diagnóstico: glomerulos con signos de microangiopatía trombótica crónica, con patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa. Se aprecian aislados depósitos subendoteliales (flecha en imagen inferior) y mesangiales.

Consideramos que el caso expuesto describe una glomerulopatía compleja en la que coexisten distintos tipos de daño renal originados por la exposición a tratamiento previo con inhibidores *check-point* (iCP) y antiangiogénicos (aVEGF). Hemos atribuido el daño renal a un efecto secundario a fármacos porque la paciente presentó una favorable evolución renal tras la retirada de los fármacos implicados e instauración de tratamiento inmunosupresor.

Aunque se planteó la posibilidad remota de una nefropatía membranosa paraneoplásica por la reactividad débil frente a THSD7A, se descartó este diagnóstico al conocerse el resto de las lesiones histológicas.

La presencia de anemia hemolítica no autoinmune, deterioro de la función renal, hipertensión arterial mal controlada y proteinuria nefrótica hicieron sospechar desde el inicio como opción más probable una MAT con afectación renal, secundaria al cáncer o al tratamiento con aVEGF. Se descartaron la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome antifosfolípido e infecciones como otras causas de MAT. Sin embargo, en este caso la microscopia óptica supuso una dificultad diagnóstica al ser más llamativo el daño intersticial y la inmunofluorescencia, y no existir hallazgos de MAT aguda (compartimento vascular sin alteraciones, ausencia de necrosis fibrinoide, trombos o edema endotelial). Las lesiones de mesangiolisis eran muy sutiles y pasaron inadvertidas en la valoración inicial, por lo que la confirmación histológica solo se pudo obtener al recibir la microscopia electrónica varias semanas después.

Por ello, el diagnóstico inicial que se planteó fue el de una nefritis intersticial aguda asociada a glomerulopatíaseudolupus dado que la paciente había presentado positivización de ANA, anti-Sm, anti-Ro y lesiones cutáneas de capilaritis, si bien los anti-ADN fueron negativos y no existió hipocomplementemia. No se realizó determinación de anticuerpos antihistona al no estar disponibles en nuestro centro. Los hallazgos histológicos de glomerulonefritis membranoproliferativa con tinción inmune con patrón *full-house* apoyaban este diagnóstico. Nos gustaría reseñar que la paciente nunca presentó microhematuria.

Tras recibir el informe de microscopia electrónica, se confirmó la presencia de daño histológico propio de microangiopatía trombótica crónica glomerular, lo cual concordaba con el curso clínico «de tipo preeclampsia», que es uno de los efectos secundarios más característicos de los fármacos aVEGF. La inmunofluorescencia y la presencia de ocasionales depósitos subendoteliales y mesangiales, no obstante, seguía apoyando el diagnóstico de reacción inmunomediadaseudolupus.

Por tanto, nos decantamos a pensar que en esta paciente la biopsia renal representa la confluencia de dos tipos de reacción histológica: nefritis y glomerulopatía inmunomediada (posiblemente secundaria al inhibidor *check-point*) asociada a la microangiopatía trombótica crónica con afectación principalmente glomerular (posiblemente secundaria al fármaco anti-VEGF).

El diagnóstico final planteado fue:

1. Nefritis intersticial y glomerulopatía mesangialseudolupus asociada a inhibidores *check-point* (atezolizumab).
2. Microangiopatía trombótica crónica glomerular secundaria a tratamiento anti-VEGF (bevacizumab).

## DISCUSIÓN

### Fracaso renal agudo en el paciente oncológico

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo muy aumentado de presentar fracaso renal agudo de diversas etiologías. En la tabla 1 se resumen las más frecuentes.

La nefrotoxicidad por quimioterápicos clásicos (cisplatino, paclitaxel, isofosfamida, pemetrexed, etc.) es conocida. La toxicidad por cisplatino ocurre hasta en el 32% de los adultos que solo reciben una dosis. Es dependiente de la dosis y generalmente se presenta en forma de necrosis tubular aguda y puede quedar como secuela una nefropatía intersticial, en ocasiones asociada a tubulopatías. Existen casos de microangiopatía secundaria a cisplatino, aunque generalmente suele ser de presentación aguda y cronológicamente próxima a la administración del fármaco.

Conviene conocer que algunos inhibidores de la poli-[ADP-ribosa]-polimerasa (PARP), como el olaparib o el niraparib, ampliamente utilizados en el tratamiento de tumores ginecológicos, pueden ocasionar elevación reversible de la creatinina sérica a través de inhibición de transportadores tubulares MATE-1 y MATE-2.

### Efectos renales de los inhibidores *check-point*

Hasta el 93% de los casos de FRA asociado a inmunoterapia se atribuyen a la presencia de nefritis tubulointersticial aguda (NTIA)<sup>1,2</sup>. La latencia entre el inicio de la inmunoterapia y el diagnóstico de la NTIA suele ser de 12-14 semanas si bien puede aparecer incluso meses después de la suspensión del fármaco, con una posible fase subclínica previa. Las NTIA habitualmente cursan sin proteinuria o proteinuria tubular leve y leucocituria<sup>3,4</sup>. La presencia de proteinuria en rango nefrótico o microhematuria no urológica debe hacer sospechar otras etiologías.

La prevalencia de patología glomerular asociada a inmunoterapia es mucho menor, aunque existen emergentes publicaciones<sup>3-7</sup>. La revisión sistemática y metaanálisis de Kitchlu et al.<sup>4</sup> analiza 45 pacientes que recibieron tratamiento con iCP, a los cuales se les realizó una biopsia renal con hallazgo de enfermedad glomerular. La glomerulopatía más frecuente fue la vasculitis pauciinmune positiva o negativa para ANCA (26,7%) seguida de podocitopatía (20%). Dos pacientes (4,4%) presentaron hallazgos histológicos de MAT, 1 paciente (2,2%) de nefritisseudolupus y otro paciente (2,2%) de nefropatía membranosa. La mayoría presentaban lesiones coexistentes de nefritis intersticial aguda. El tiempo de latencia entre el inicio de la inmunoterapia y el diagnóstico de la glomerulopatía fue

muy variable con una mediana de 93 días (intervalo de confianza: 44-212 días).

Se supone que la activación aberrante de células T genera una pérdida de tolerancia a antígenos propios y favorece la respuesta directa de células T frente a antígenos glomerulares y tubulares. Asimismo, se favorece la generación de anticuerpos auto-reactivos que pueden formar complejos antígeno-anticuerpo y depositarse a nivel renal o que pueden ir dirigidos frente a factores del complemento (se han descrito anticuerpos anti-C3b en sangre periférica). La inmunoterapia también promueve la interacción linfocito T-linfocito B, que aumenta la expresión de citocinas como el interferón  $\gamma$  y la interleucina 21 que se han asociado con vasculitis ANCA<sup>7</sup>. Finalmente, la reactivación de células T sensibilizadas frente a algunos fármacos como inhibidores de bomba de protones, antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede generar a su vez una respuesta autoinmune directa o indirecta mediante haptenos<sup>5</sup>. La ausencia de hipocomplementemia y la negatividad para anti-ADN se ha descrito en los fenómenosseudolupus, particularmente en aquellos inducidos por fármacos<sup>8</sup>.

### Microangiopatía trombótica en el paciente oncológico

En un estudio retrospectivo que incluyó a 564 pacientes con un primer episodio de MAT de una cohorte francesa<sup>9</sup> se observó que el 94% eran secundarias y de estas, el 19% se asociaron a malignidad, en particular tumores de órgano sólido tipo adenocarcinoma. El 60% de pacientes estuvieron expuestos a fármacos asociados al desarrollo de MAT. Se supone que la adhesión de las células tumorales al endotelio vascular activa la cascada de la coagulación, induce la formación de trombina y promueve la trombosis<sup>10</sup>. Se ha descrito MAT secundaria en el contexto de exposición a diversos antineoplásicos (tabla 2).

Es ampliamente conocido que los aVEGF como el bevacizumab producen manifestaciones renales como hipertensión, proteinuria y síndrome nefrótico mediados por aumento del tono vascular, disminución de la síntesis de óxido nítrico y de prostaglandinas que promueve la formación de microaneurismas capilares a nivel glomerular. Este daño endotelial actuaría como desencadenante del cuadro de MAT<sup>10-13</sup>.

Existe amplia literatura en experimentación animal en la que se describen de forma repetida lesiones histológicas de MAT o daño podocitario tras la exposición a fármacos aVEGF, incluso con los de administración intraocular. Además, la MAT puede presentarse con expresión exclusivamente renal (proteinuria e hipertensión) sin asociarse necesariamente a anemia microangiopática.

La frecuencia de MAT inmunomediada se desconoce. En la revisión sistemática de Kitchlu et al., la incidencia de MAT fue del 4,4% (2 pacientes de 45 incluidos). La formación de autoanticuerpos frente a factores de la cascada del complemento podría explicar la fisiopatología de este proceso, existiendo actualmente evidencias sobre la eficacia de eculizumab en el tratamiento de la MAT asociada a bevacizumab<sup>14</sup>.

**Tabla 2. Causas de microangiopatía trombótica****Microangiopatías trombóticas primarias****Púrpura trombocitopénica trombótica**

- Idiopática (anticuerpos inhibidores de ADAMTS-13)
- Congénita (alteraciones genéticas por ADAMTS-13)

**SHU atípico por desregulación del complemento**

- Genética
- Anticuerpos frente a factores del complemento

**SHU típico (toxina Shiga)****Microangiopatías trombóticas secundarias****MAT asociada a tumores**

- Linfoma
- Síndrome mielodisplásico
- Estómago
- Páncreas
- Pulmón

**MAT asociada a trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos****Fármacos**

- Quinina
- Interferón
- Valaciclovir
- Anticonceptivos orales
- Inhibidores de la calcineurina
- Mitomicina C
- Gemcitabina
- Cisplatino
- Bleomicina
- 5-fluorouracilo
- Inhibidores de la tirosina-quinasa
- Inhibidores de VEGF

**Hipertensión arterial maligna****Gestación**

- Preeclampsia
- HELLP

**MAT mediada metabólicamente**

- Aciduria metilmalónica con homocistinuria
- Deficiencia de cobalamina (pseudo-MAT o síndrome de Moskowitz)

**MAT secundaria a infecciones**

VIH, VVZ, CMV, HTLV-1, VHC, VHA, Dengue, SARS-CoV-2, influenza A, adenovirus, parvovirus B<sub>19</sub>

**MAT secundaria a enfermedades autoinmunes**

- LES
- Esclerodermia
- Dermatomiositis
- Artritis reumatoide
- Síndrome antifosfolípido
- Vasculitis
- Glomerulonefritis por IgA, C3

CMV: citomegalovirus; HELLP: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia; HTLV-1: virus linfotrópico humano de células T tipo 1; IgA: inmunoglobulina A; LES: lupus eritematoso sistémico; MAT: microangiopatía trombótica; SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2; SHU: síndrome hemolítico urémico; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*); VHA: virus de la hepatitis A; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus de la varicela-zóster.

**Papel del THSD7A**

Hasta el 1-3% de los pacientes con nefropatía membranosa primaria en Occidente presenta reactividad frente a la proteína podocitaria THSD7A. En un metaanálisis reciente de una cohorte de 4.121 pacientes con nefropatía membranosa primaria, 72 de ellos (3%) presentaron reactividad frente a THSD7A y de estos últimos, el 30% fue diagnosticado de un proceso oncológico concomitante, por lo que al parecer existe una asociación entre dicho marcador y la existencia de tumores, por lo que las guías recomiendan cribado de neoplasias en todos los pacientes con nefropatía membranosa<sup>15</sup>.

Li Xian et al.<sup>16</sup> analizaron la expresión tisular de THSD7A en una serie de 101 pacientes con cáncer, que fue positiva hasta en el 97-100% de casos de cáncer colorrectal o de mama<sup>17</sup>. De ellos, el 11% presentaba proteinuria.

**Dermatosis purpúricas**

La púrpura tipo Schamberg<sup>18</sup> es un subtipo de dermatosis purpúrica pigmentada, caracterizada por la aparición de púrpura no palpable sobre máculas hiperpigmentadas pardo-amarillentas. Su etiología es desconocida, aunque se ha relacionado con el ejercicio, la hipertensión venosa, la diabetes mellitus, algunas infecciones o fármacos, neoplasias hematológicas y sólidas, y enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, lupus sistémico, crioglobulinemia o síndrome antifosfolípido. La extravasación hemática, fragilidad capilar y respuesta inmunológica celular están involucradas en su fisiopatología. No hemos encontrado descrita asociación entre esta reacción cutánea y el uso de iCP o antiangiogénicos, y tampoco hemos encontrado descrita asociación con microangiopatías trombóticas, si bien creemos que esta manifestación clínica podría estar relacionada con la coexistencia del daño endotelial y la activación inmuno-mediada de los iCP<sup>19</sup>.

**Tratamiento**

El tratamiento empleado en la mayoría de las glomerulopatías asociadas a iCP descritas en la literatura se fundamenta en la suspensión del fármaco causante y en el empleo de corticoides e inmunosupresores en función de la afectación renal predominante, y rituximab y ciclofosfamida son los más comúnmente empleados, si bien no existe consenso ni protocolos unificados. Algunos autores recomiendan mantener la inmunoterapia particularmente en pacientes con afectación leve<sup>5-7</sup>.

Nuestra paciente recibió tratamiento empírico con corticoides desde el inicio y presentó disminución de la proteinuria y mejoría parcial de la función renal (tabla 3). Tras el informe histológico inicial, se decidió asociar micofenolato de mofetilo como si se tratase de una nefritis lúpica clásica, reduciendo precozmente los esteroides hasta su retirada. La paciente presentó mejoría progresiva de la función renal y de la proteinuria. También mejoraron las cifras de presión arterial y se pudieron retirar los fármacos antihipertensivos de manera gradual. Los parámetros de hemólisis se recuperaron, con normalización de haptoglobi-



Tabla 3. Evolución analítica y tratamiento

	Cr (mg/dl)	P/CU (mg/g)	Hb (g/dl)	Plaquetas	LDH (U/l)	Número anti-HTA	Tratamiento IS
17-10-22	2,1	5.125	8,3	58.800	490	4	Prednisona, 1 mg/kg/día vía oral
24-10-22	2,03	3.750	7,7	119.000	334	4	Prednisona, 1 mg/kg/día vía oral
10-11-22	1,72	2.783	10,8	114.000	261	4	Prednisona Pauta descendente
29-11-22	1,73	NR	10,1	123.000	247	4	Prednisona, 0,5 mg/kg/día + MMF, 1.000 mg/12 h
09-12-22	1,47	1.196	8,6	139.000	214	3	Retirada de la prednisona + MMF, 1.000 mg/12 h
03-01-23	1,3	SO: neg	8,6	258.000	369	0	MMF 6 meses

Cr: creatinina; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; IS: inmunosupresor; LDH: lactato-deshidrogenasa; MMF: micofenolato de mofetilo; NR: no registrada; P/CU: ratio proteínas/creatinina en orina; SO: sistemático de orina.

na y plaquetas, si bien persistió anemia que fue atribuida a la progresión tumoral. Se planteó la retirada del micofenolato a los 6 meses. Desgraciadamente, la paciente continuó con progresión de su enfermedad tumoral y ante fallo terapéutico e imposibilidad de ofrecer nuevas líneas de tratamiento oncológico, pasó a seguimiento por cuidados paliativos. Dada la buena evolución renal y ante progresión tumoral, se desestimó la opción de tratamiento con eculizumab en esta paciente.

## CONCLUSIONES

El fracaso renal agudo en pacientes oncológicos puede deberse a múltiples etiologías coincidentes en cortos espacios de tiempo, lo que dificulta el proceso diagnóstico. Es muy común la existencia de nefrotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos, pero, a su vez, existen múltiples formas de daño renal

paraneoplásico, lo cual complica aún más la toma de decisiones de tratamiento, ya que por lo general la actitud terapéutica es diametralmente opuesta.

Este caso clínico sirve como ejemplo para ilustrar la importancia de la biopsia renal en la filiación del fracaso renal en un paciente oncológico de alta complejidad y para ayudar a comprender mejor los efectos adversos de las terapias oncológicas emergentes. En muchas ocasiones se desestima la biopsia renal en este perfil de pacientes, lo cual supone el infradiagnóstico de un amplio espectro de nefropatías complejas y posiblemente solapadas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al.; ICPI-AKI Consortium Investigators. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e003467. doi: 10.1136/jitc-2021-003467.
- Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, Leaf DE, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney* 360. 2020;1:130-40.
- Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:435-446. doi: 10.1681/ASN.2019070676. Epub 2020 Jan 2.
- Palamaris K, Alexandris D, Stylianou K, Giatras I, Stofas A, Kaitatzoglou C, et al. Immune Checkpoint Inhibitors' Associated Renal Toxicity: A Series of 12 Cases. *J Clin Med*. 2022;11:4786. doi: 10.3390/jcm11164786.
- Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep*. 2020;6:66-77.
- Sprangers B, Leaf DE, Porta C, Soler MJ, Perazella MA, et al. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:794-805.
- He X, Liu F, Jin Y, Fu H, Mao J, et al. Glomerular diseases after immune checkpoint inhibitors use: What do We know so far? *Ren Fail*. 2022;44:2046-2055. doi: 10.1080/0886022X.2022.2147439.
- Vaglio A, Grayson PC, Fenaroli P, Gianfreda D, Boccaletti V, Ghiggi GM, et al. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmun Rev*. 2018;17:912-8.
- Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2019;14:557-66.

10. Weitz IC. Thrombotic Microangiopathy in Cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45:348-53.
11. Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:187-200. doi: 10.1681/ASN.2018080853. Epub 2019 Jan 14.
12. Person F, Rinschen MM, Brix SR, Wulf S, Noriega MLM, Fehrle W, et al. Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy. *Mod Pathol.* 2019;32:684-700. doi: 10.1038/s41379-018-0186-4. Epub 2018 Dec 14.
13. Badra S, Ruchi R, Zeng X, Gordan L, Shah CV. Immune checkpoint inhibitor associated renally limited thrombotic microangiopathy – a clinical dilemma. *Eur J Cancer.* 2022;169:126-30.
14. Hilburg R, Geara AS, Qiu MK, Palmer MB, Chiang EY, Burger RA, et al. Bevacizumab-associated thrombotic microangiopathy treated with eculizumab: A case series and systematic review of the literature. *Clin Nephrol.* 2021;96:51-59. doi: 10.5414/CN110443.
15. Ren S, Wu C, Zhang Y, Wang AY, Li G, Wang L, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail.* 2018;40:306-313. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456457.
16. Xian L, Dong D, Luo J, Zhuo L, Li K, Zhang P, et al. Expression of THSD7A in neoplasm tissues and its relationship with proteinuria. *BMC Nephrol.* 2019;20:332. doi: 10.1186/s12882-019-1489-5.
17. Stahl PR, Hoxha E, Wiech T, Schröder C, Simon R, Stahl RA. THSD7A expression in human cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017;56:314-327. doi: 10.1002/gcc.22440. Epub 2017 Feb 6.
18. Martínez Pallás I, Conejero Del Mazo R, Lezcano Biosca V. Pigmented Purpuric Dermatitis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111:196-204. doi: 10.1016/j.ad.2019.02.013.
19. Pach J, Leventhal JS. Cutaneous Immune-Related Adverse Events Secondary to Immune Checkpoint Inhibitors and Their Management. *Crit Rev Immunol.* 2022;42:1-20. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2023046895.