

7. Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, Niimi K, Tsuru N, Kaku Y, et al. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:412-8.
8. Said SM, Cornell LD, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cosio FG, et al. C1q deposition in the renal allograft: A report of 24 cases. *Mod Pathol.* 2010;23:1080-8.
9. Vázquez Martul E. Orientación diagnóstica de las enfermedades renales glomerulares *Rev Esp Patol.* 2013;46:3-13.
10. Florit EA, Úbeda-Aranda I, Delgado-Conde P, Rodríguez-Cubillo B, Monzón-Vázquez T, de la Flor Merino JC, et al. Glomerulonefritis membranosa, psoriasis y etanercept. ¿Asociación casual o causal? *Nefrología (Madr).* 2012;32:228-32.

Igor Romaniouk Jakovler^{a,*}, Ricardo Mouzo Javier^a, Carmen Perez Nieto^a, Antonio Romero^a, Fernando Simal^a y Beatriz Castañón^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Bierzo, Ponferrada, León, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Igor9843@gmail.com

(I. Romaniouk Jakovler).

0211-6995/© 2018 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/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.004>

Síndrome hemolítico urémico atípico secundario al uso de carfilzomib tratado con eculizumab

Eculizumab as a treatment for atypical hemolytic syndrome secondary to carfilzomib

Sr. Director:

Carfilzomib es un fármaco inhibidor del proteosoma, con actividad antiproliferativa y proapoptótica, que se emplea como parte del tratamiento del mieloma múltiple refractario¹⁻⁴. La aparición de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) asociado al uso de carfilzomib es una complicación descrita en la literatura⁵⁻¹⁰. A continuación, describimos un caso de SHUa secundario al uso de carfilzomib eficazmente tratado con eculizumab.

Mujer de 71 años con mieloma múltiple Bence-Jones Kappa refractario, en tratamiento con carfilzomib, daratumumab y dexametasona (KKD). La paciente ingresó en el Servicio de Hematología por presentar, 2 días después de recibir el segundo ciclo de KDD, un cuadro clínico de malestar general y fiebre. Al cuarto día, siendo todo el estudio microbiológico negativo, comenzó con una presión arterial superior a 180/100 mmHg. En la analítica se observó una disminución de la hemoglobina hasta 6,8 g/dl, de las plaquetas hasta 12.000, con un aumento de LDH hasta 900 UI/l y un deterioro de la función renal hasta una creatinina sérica de 2,6 mg/dl. Con la sospecha de microangiopatía trombótica (MAT) se inició tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día) y plasma fresco, pero sin mejoría, por lo que se solicitó valoración por el Servicio de Nefrología.

Una vez valorada por el Servicio de Nefrología, se realizó una extensión de sangre periférica que mostraba 5-6% esquistocitos por campo, un fondo de ojo sin signos de

hipertensión arterial maligna, una determinación de haptoglobina que fue indetectable y una prueba de Coombs directa que resultó negativa. La determinación de ADAMTS13 fue normal (ADAMTS13 > 50%). Se descartaron otras causas de SHUa, causas de síndrome hemolítico urémico típico (STEC-HUS), sin realizar estudio genético por la alta sospecha de una noxa causante del daño. Se suspendió carfilzomib y se inició tratamiento con eculizumab, previa profilaxis meningocócica con penicilina oral, sin realizar plasmaféresis por la mala situación de la enferma y para evitar comorbilidad asociada a la técnica. Una semana después de la tercera dosis de eculizumab se objetivó la normalización de la creatinina sérica (1,1 mg/dl) sin haber requerido ninguna sesión de hemodiálisis y la desaparición de la presencia de esquistocitos. Desde un punto de vista hematológico, se observó una mejoría parcial de hemoglobina y plaquetas, probablemente influida por la enfermedad de base, pero con desaparición de los esquistocitos. Recibió 3 dosis semanales de 900 mg de eculizumab, que se suspendió tras la mejoría de la función renal y la estabilización de los parámetros de hemólisis.

La cuestión que nos planteamos es la justificación de un tratamiento con eculizumab con base en los últimos avances realizados en el estudio de la patogenia de este cuadro. Desde la aparición de carfilzomib, se han descrito casos que relacionan su uso con la aparición de MAT⁵⁻¹⁰ (tabla 1). El mecanismo por el cual se produce el daño se cree que puede estar relacionado con la dosis acumulada o con un efecto aloimmune. Por otro lado, algunos autores postulan que los

Tabla 1 – Revisión de casos de MAT asociado al uso de carfilzomib

Referencia	Número de casos	Presentación clínica	Fármaco aplica	Tratamiento realizado	Resolución
Chen Y et al ⁵	4	SHU	Carfilzomib	Retirada del fármaco	Resolución1 Hemodiálisis
Yui JC et al ⁶	11	SHU	8 Carfilzomib 3 Bortezomib	Retirada del fármaco 4 plasmaféresis 3 Eculizumab	2 no recuperación
Qaqish I et al ⁷	2	SHU MAT biopsia renal	Carfilzomib	Retirada del fármaco Plasmaféresis	Resolución
Lodhi A et al ⁸	1	SHU	Carfilzomib	Retirada del fármaco Plasmaféresis	Resolución
Sullivan MR et al ⁹	1	SHU	Carfilzomib	Retirada del fármaco	Resolución
Hobeika L et al ¹⁰	1	HTA y proteinuria MAT biopsia renal	Carfilzomib	Retirada del fármaco	Resolución

inhibidores del proteosoma disminuyen la producción del factor de crecimiento endotelial (VEGF) como consecuencia de la inhibición de proteínas encargadas de regular su transcripción genética. Este efecto produciría un daño endotelial y podocitario similar al que producen los fármacos anti-VEGF^{6,8}. De los 3 mecanismos propuestos, parece que el último es el más plausible, ya que la aparición de SHUa se ha producido en pacientes que únicamente han recibido 2 dosis, como es nuestro caso, y no en otros pacientes con mayor dosis acumulada. Así mismo, el mecanismo aloimmune resulta poco probable, dado que se trata de pacientes intensamente inmunodeprimidos por quimioterapias previas que reciben un fármaco depletor de células plasmáticas y que, como en nuestro caso, no responden al tratamiento inmunosupresor (prednisona).

El tratamiento de un SHUa secundario debe ser la retirada de la noxa que lo produce^{1,2}. En algunas series se ha empleado el uso de plasmaféresis sin un claro beneficio sobre el cuadro^{6,7}. En muchos de los casos, la MAT se resuelve mediante el cese del fármaco, sin embargo, tal y como demuestran Cavero et al. en su revisión, el uso precoz de eculizumab puede ser efectivo en los casos de MAT resistentes, en los que persiste o empeora la función renal o en los que puede llegar a comprometer la vida del paciente². Recientemente, se ha comprobado que la vía alternativa del complemento se encontraría activada de manera temporal en los casos de SHUa secundarios. Debido a este hallazgo, la nueva clasificación de las microangiopatías trombóticas propuesta en las KDIGO¹ incluye a todas las MAT secundarias con una actividad de ADAMTS13 > 10% dentro del SHUa. Por ello, en los casos de SHUa secundario que no mejoran a pesar de la retirada de la noxa, abogamos por realizar un tratamiento con eculizumab precoz y limitado en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza F, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a «Kidney disease: Improving global outcomes» (KDIGO) controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91:539–51.
- Cavero T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano Á, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Mar 1;32:466–74.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Nov;8:622–33.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15:e538–48.
- Chen Y, Ooi M, Lim SF, Lin A, Lee J, Nagarajan C, et al. Thrombotic microangiopathy during carfilzomib use: Case series in Singapore. *Blood Cancer J.* 2016 Jul 29; 6:e450.
- Yui JC, van Keer J, Weiss BM, Waxman AJ, Palmer MB, D'Agati VD, et al. Proteasome inhibitor associated thrombotic microangiopathy. *Am J Hematol.* 2016 Sep;91:E348–52.
- Qaqish I, Schlam IM, Chakkerla HA, Fonseca R, Adamski J. Carfilzomib: A cause of drug associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* 2016 Jun;54:401–4.
- Lodhi A, Kumar A, Saqlain MU, Suneja M. Thrombotic microangiopathy associated with proteasome inhibitors. *Clin Kidney J.* 2015 Oct;8:632–6.
- Sullivan MR, Danilov AV, Lansigan F, Dunbar NM. Carfilzomib associated thrombotic microangiopathy initially treated with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 2015 Oct;30:308–10.
- Hobeika L, Self SE, Velez JC. Renal thrombotic microangiopathy and podocytopathy associated with the use of carfilzomib in a patient with multiple myeloma. *BMC Nephrol.* 2014 Sep 30;15:156.

Candela Moliz*, Eduardo Gutiérrez, Teresa Cavero, Beatriz Redondo y Manuel Praga

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: candelamoliz@gmail.com (C. Moliz).

0211-6995/© 2018 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/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.02.005>

Catéteres translumbares y transhepáticos para hemodiálisis: una opción viable

Translumbar and transhepatic hemodialysis catheters: A viable option

Sr. Director:

El objetivo del presente trabajo es compartir la experiencia de nuestro hospital respecto a los accesos vasculares no convencionales: catéteres translumbares (CTL) y catéteres

transhepáticos (CTH) en los pacientes de hemodiálisis (HD).

Se llevó cabo un estudio retrospectivo durante el periodo 2009-2015, y se implantaron un total de 40 catéteres en 24 pacientes de HD, 26 CTL y 14 CTH. Todos los pacientes

Tabla 1 – Pacientes con CTL, CTH o ambos

	CVC translumbar	CVC transhepático	Ambos CVC	Total
Pacientes	13 (59,1)	7 (31,8)	2 (9,1)	22 (100) ^a
Sexo				
Masculino	4 (30,8)	4 (57,1)	1 (50,0)	9 (40,9)
Femenino	9 (69,2)	3 (42,9)	1 (50,0)	13 (59,1)
Edad; media (error estándar)	55,7 (4,0)	64,7 (6,1)	63 (12,0)	59,2 (3,2)
< 50	4 (30,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	5 (22,7)
50-59	3 (23,1)	2 (28,6)	1(50,0)	6 (27,2)
60-69	3 (23,1)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (18,2)
> 70	3 (23,1))	3 (42,9)	1 (50,0)	7 (31,8)
Causa de la enfermedad renal				
Diabetes	2 (15,4)	2 (28,6)	0 (0,0)	4 (18,2)
Nefroangioesclerosis	6 (46,2)	3 (42,9)	1 (50,0)	10 (45,5)
No filiada	4 (30,8)	2 (28,6)	1 (50,0)	7 (31,8)
Lupus eritematoso sistémico	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Tiempo de seguimiento (días); mediana (rango)	591 (283-2.372)	261 (35-1.329)	659,5 (429-890)	497 (35-2.372)
Número total de catéteres colocados				
Un catéter	6 (46,2)	4 (57,1)	0 (0,0)	10 (45,5)
2 catéteres	4 (30,8)	2 (28,6)	2 (100)	8 (36,4)
3 catéteres	2 (15,4)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (13,6)
4 catéteres	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,6)
Muertes	8 (61,5)	4 (57,1)	1 (50,0)	13 (59,1)
Causa de la muerte				
Sepsis	3 (37,5)	1 (25,0)	0	4 (36,4)
DVC (Stroke)	2 (25,0)	2 (50,0)	0	4 (18,2)
Insuficiencia respiratoria	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (100)	3 (27,3)
Sangrado hepático	0 (0,0)	1 (25,0)	0	1 (9,1)
IMA	1 (12,5)	0 (0,0)	0	1 (9,1)

CTH: catéteres transhepáticos; CTL: catéteres translumbares; CVC: catéter venoso central; DVC: desorden cerebrovascular; IMA: infarto de miocardio agudo.

^a En total se identificaron 24 pacientes. A 2 pacientes no se les pudo colocar el catéter durante el procedimiento de inserción.