

de 3 mg/kg/día. Tras 3 meses de tratamiento ambulatorio el paciente se encontraba asintomático, con mejoría de la función renal con creatinina de 1,2 mg/dl y desaparición de microhematuria y proteinuria en la orina.

La afectación renal descrita por la *Leishmania* es muy heterogénea. La propia infección, las alteraciones hemodinámicas derivadas de la enfermedad (anemia, hipotensión, hipovolemia), e incluso el tratamiento dirigido a la infección (anfotericina B) favorecen la aparición de la lesión renal⁶. La afectación renal por *Leishmania* es poco frecuente, siendo producida por la formación de autoanticuerpos e inmunocomplejos, que conducen a la activación de células T citotóxicas y moléculas de adhesión⁷. En nuestro caso, el paciente comenzó con un deterioro de la función renal con hematuria y proteinuria, hipocomplementemia y crioglobulinas positivas en suero. La serología para el virus de la hepatitis C fue negativa, por lo que se sospechó otra enfermedad asociada a la crioglobulinemia. Se realizó en un mismo acto biopsia esplénica y renal, aportando la biopsia esplénica el diagnóstico de leishmaniasis y la biopsia renal la glomerulonefritis inmunomediada asociada a esta enfermedad infecciosa. Ante un paciente con síntomas constitucionales, pancitopenia y lesión renal, la leishmaniasis debe estar en la mente de los clínicos. La rápida instauración de la terapia específica con anfotericina B para la infección oportunista por *Leishmania* condicionó la buena evolución del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz M, Mon C, Herrero JC, Oliet A, Rodríguez I, Ortega O, et al. Glomerulonephritis and cryoglobulinemia: First manifestation of visceral leishmaniasis. *Clin Nephrol*. 2015;83:370-7.

2. De Vries HJ, Reedijk SH, Schallig HD. Cutaneous leishmaniasis: Recent developments in diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:99-109.
3. Laguna F, Adrados M, Alvar J, Soriano V, Valencia ME, Moreno V, et al. Visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:898-903.
4. Libório AB, Rocha NA, Oliveira MJ, Franco LF, Aguiar GB, Pimentel RS, et al. Acute kidney injury in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:451-4.
5. Dutra M, Martinelli R, de Carvalho EM, Rodrigues LE, Brito E, Rocha H. Renal involvement in visceral leishmaniasis. *Am J Kidney Dis*. 1985;6:22-7.
6. Clementi A, Battaglia G, Floris M, Castellino P, Ronco C, Cruz DN. Renal involvement in leishmaniasis: A review of the literature. *Clin Kidney J*. 2011;4:147-52.
7. Nylén S, Sacks D. Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis. *Trends Immunol*. 2007;28:378-84.

Cristina Andrades Gómez,
Marina Sánchez-Agesta Martínez*, Alicia Luna Aguilera,
Gema Montilla Cosano y María Mercedes Toro Ramos

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marsanagesta@gmail.com

(M. Sánchez-Agesta Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.003>

0211-6995/© 2022 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/>).

La necesidad de la biopsia renal en paciente oncológico con inhibidores de *check-point*: nuevos trigger para glomerulonefritis extracapilar

The need for renal biopsy in oncology patients on *check-point* inhibitors *check-point* inhibitors: New triggers for extracapillary glomerulonephritis extracapillary glomerulonephritis

Sr. Director:

Los inhibidores de *check-point* (ICP) son una revolución en el tratamiento oncológico. Actúan inhibiendo receptores de los linfocitos T (LT), antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA4) o de muerte celular programada 1 (PD1) o sus lig-

andos, desencadenan desregulación e hiperactivación de los LT, que causa efectos adversos inmunomediados (iRAEs). A nivel renal, la nefritis intersticial inmunomediada es el más frecuente observada, aunque también, glomerulonefritis pauci-inmune, podocitopatías y glomerulopatía C3, lo que empeora el pronóstico¹⁻⁶. Presentamos un caso de glomerulonefritis pauci-inmune (GP) durante el tratamiento con

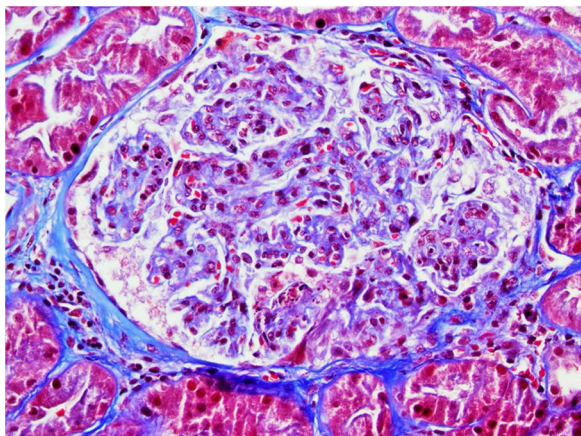


Figura 1 – Tricómico de Masson. Glomérulo con hiper celularidad endocapilar global, leucocitoclasia y fragmentación de hematíes en el penacho capilar próximo al polo vascular.

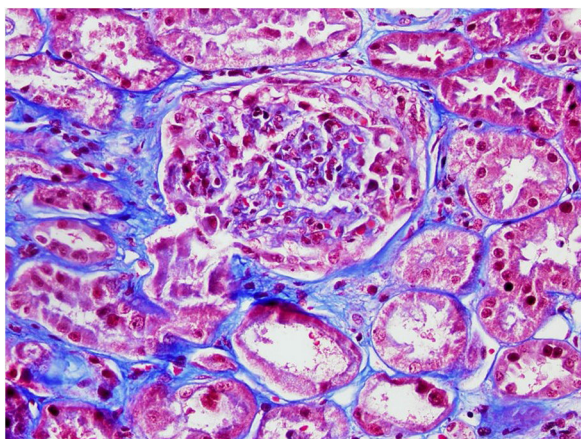


Figura 2 – Tricómico de Masson. Glomérulo con semiluna epitelial.

durvalumab, antiPD-L1, en paciente con carcinoma epidermoide de pulmón.

Varón de 71 años, antecedentes de hipertensión, diabetes II, dislipemia y carcinoma epidermoide de pulmón (G2 pT3 pN1, PD-L1 <1%) diagnosticado en 2018, tratamiento quirúrgico y quimioterapia con 4 ciclos de cisplatino y vinorelbina. Tratamiento de mantenimiento con durvalumab, 12 ciclos, hasta 14/11/2019, manteniéndose libre de enfermedad (figs. 1 y 2).

El 17/11/2019 ingresa por fracaso renal agudo, creatinina 4,5 mg/dl, microhematuria (300 hematíes/ μ l), síndrome nefrótico clínico y analítico (proteinuria 6 g/día, albumina 2,2 mg/dl). Estudio inmunológico normal/negativo; biopsia renal: 21 glomérulos, 6 esclerosis globales. Hiper celularidad inflamatoria en luces capilares, mononucleadas, neutrófilos focalmente, hematíes fragmentados y fenómeno de leucocitoclasia. Cuatro glomérulos con semilunas epiteliales. Fibrosis intersticial, atrofia tubular e inflamación crónica leve. Arterias y arteriolas sin alteraciones. Inmunofluorescencia directa no depósitos IgA, IgG, IgM, C3, C1q, kappa, lambda. Diagnóstico:

glomerulonefritis pauci-inmune con extracapilaridad 27% de los glomérulos. Se inició tratamiento esteroides intravenosos (500 mg \times 3 días) vía oral a dosis de 1 mg/kg/día y ciclofosfamida intravenosa ajustada (500 mg/m²).

Tras un mes, seguimiento ambulatorio con esteroides vía oral y ciclofosfamida, creatinina de 3-3,5 mg/dl, CKD-EPI 16,5-18 ml/min, proteinuria nefrótica y microhematuria.

Reingreso tras segundo bolo de ciclofosfamida, creatinina 7,14 mg/dl, urea 319 mg/dl y proteinuria 4,18 g/24 h sin síndrome nefrótico, hematuria intensa. Se inició tratamiento renal sustitutivo (TSR), hemodiálisis intermitente, manteniendo diuresis de 1.500-2.000 cc/día. Posteriormente continua ciclofosfamida intravenosa y en programa de hemodiálisis periódica, con seguimiento estrecho. Se objetiva descenso de proteinuria a <1,5 g/día, diuresis 2 l y un ClCrea 12-18 ml/min sin necesidad TSR hasta el momento actual y enfermedad oncológica en remisión completa.

Los *check-point*, son regulares de la respuesta inmunológica de LT. Su bloqueo con inmunoterapia promueve un estado de disregulación linfocitaria, que lleva a hiperestimulación de los LT y mejor control sobre las células tumorales. Sin embargo, su principal inconveniente son iRAEs, exacerbando enfermedades autoinmunes como GP. La GP, se caracteriza por la presencia de ANCA séricos positivos, en ocasiones como en nuestro paciente, resultan negativos, especulando que sean ANCA frente a otro epítipo u otros autoanticuerpos no detectados³.

La GP, se ha asociado a una expresión aberrante de PD1 en algunos sujetos y mayor hiperactividad de los LT, con mayor riesgo de desarrollar GP con tratamiento con inmunoterapia. En nuestro caso podríamos postular que existía esta expresión aberrante, que desencadenó la GP⁷ y la suspensión del tratamiento con inmunoterapia junto al tratamiento inmunosupresor, pudo controlar dicha hiperactividad de LT, lo que hizo la remisión de GP.

Por otro lado, se ha descrito la existencia de polimorfismos de PDCD1 (gen que codifica PD1), que aumentan la susceptibilidad de desarrollar GP, por lo tanto, un análisis genético, podría ser útil para prevenir el desarrollo de GP en pacientes que requieran tratamiento con ICP y plantear otros tratamientos^{8,9}.

La estrecha relación entre oncología y nefrología lleva a la realización de biopsia renal y valoración por nefrología precozmente, con diagnóstico precoz que aumenta la supervivencia renal y global.

BIBLIOGRAFÍA

- Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: Review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol*. 2020;31:724-44.
- Xie W, Huang H, Xiao S, Fan Y, Deng X, Zhang Z. Immune checkpoint inhibitors therapies in patients with cancer and preexisting autoimmune diseases: A meta-analysis of observational studies. *Autoimmun Rev*. 2020;19:1026-87.

3. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Int Rep.* 2020;6:66-77.
4. van den Brom RR, Abdulhad WH, Rutgers A, Kroesen BJ, Roozendaal C, de Groot DJA, et al. Rapid granulomatosis with polyangiitis induced by immune checkpoint inhibition. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1143-5.
5. Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2014;153:145-52.
6. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int.* 2016;90:638-47.
7. Wilde B, Hua F, Dolff S, Jun C, Cai X, Specker CET-AL>. Aberrant expression of the negative costimulator PD-1 on T cells in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1188-97.
8. Slot MC, Sokolowska MG, Savelkouls KG, Janssen RGJH, Damoiseaux JGMC, Cohen Tervaert JW. Immunoregulatory gene polymorphisms are associated with ANCA-related vasculitis. *Clin Immunol.* 2008;128:39-45.
9. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, Schoones JW, Bruijn JA, Dekkers OM, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *European Vasculitis Genetics Consortium. Ann Rheum Dis.* 2016;75:1687-92.

M. Dolores Sanchez de la Nieta Garcia *,
 Almudena Juez del Pozo, José Antonio Cortés Toro,
 Antolina Rodríguez Moreno, Clara García Carro,
 Elena Ruiz Ferreras y Ana Isabel Sánchez Fructuoso

Hospital Clínico San Carlos, Ciudad Real, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanchezdelanieta@senefro.org

(M.D. Sanchez de la Nieta Garcia).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.008>

0211-6995/© 2022 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/>).

Pseudoxantoma elasticum e hipouricemia renal hereditaria: ¿complicación de afección sistémica o entidades diferentes? Presentación de un caso

Pseudoxanthoma elasticum and hereditary renal hypouricemia: Complication of systemic disorders or different entities? Presentation of a case

Sr. Director:

El pseudoxantoma elasticum (PXE) es un trastorno genético inusual caracterizado por la fragmentación y calcificación de las fibras elásticas en la piel y la media de las arterias. Las manifestaciones clínicas extracutáneas son raras, siendo las más frecuentes: hipertensión, angina de pecho, ictus, claudicación intermitente, hemorragia digestiva alta, estrías angioides en retina y piel engrosada.

Se han reportado casos de posible asociación con otras enfermedades autoinmunes, como con lupus eritematoso sistémico (LES)¹, espondilitis anquilosante² o artritis reumatoide. A nivel urológico se han reportado casos con rotura de uréteres tras ureteroscopia y parece que mayor predisposición a infecciones urinarias³.

No existen casos reportados que relacionen PXE y trastornos en el metabolismo del ácido úrico.

Presentamos el caso de una paciente con PXE e hipouricemia renal hereditaria (HRH).

Mujer de 63 años en seguimiento por Nefrología ante antecedentes de nefropatía lúpica IV y crioglobulinemia mixta

tipo III. No litiasis renal. No problemas visuales. Empezó con lesiones papulares asintomáticas amarillentas en cuello. Sospechando PXE se confirmó mediante biopsia de piel y estudio genético, por la presencia de mutación en heterocigosis c.3662G>A (p.R1221H) en el gen ABCC6.

Además, se constató en analíticas alteraciones en metabolismo del ácido úrico. Último control con uricemia de 2,3 mg/dl, excreción fraccional de ácido úrico (EFAU) 12,95%, proteinuria 0,14 g/24 h y resto de sedimento urinario normal. No glucosuria ni hipercalcemia. Equilibrio ácido-base normal.

Previo consentimiento informado se solicitó estudio genético que demostró mutación (+) en heterocigosis de la variante patogénica c.1400C>T (p.T467M) en el gen SLC22A12(URAT1).

Revisando la literatura, este es el único trabajo que describe la presencia de HRH y PXE.

Se sabe que el PXE es un trastorno multisistémico caracterizado por el depósito ectópico de hidroxapatita cálcica. Se postula que la ausencia de actividad ABCC6 funcional en el hígado da como resultado una deficiencia de factor(es) circulante(s) que se requiere fisiológicamente para prevenir la