

Figure 1. Arteriolar hyalinosis due to calcineurin inhibitor toxicity in a renal biopsy specimen.

opsy specimen. Because of the high risk of acute rejection we did not consider to discontinue or reduce dosage of immunosuppressive drugs and the patient was referred to oncology clinic for receiving chemotherapy due to rapidly progression of cutaneous lesions. The inguinal lymphadenopathy disappeared with chemotherapy regimen that consist of combination of vinblastine and bleomycine but skin lesions persisted.

KS is an angioproliferative neoplasm characterized by reddish-brown or purple-blue plaques or nodules on cutaneous or mucosal surfaces, including the skin, lungs, gastrointestinal tract and lymphoid tissue. Due to high incidence of HHV-8, majority of cases of posttransplant KS has been reported in patients from Mediterranean, Jewish, Arabic, Caribbean, or African descent.^{1,2} Recent advances in immunosuppressive era provide significant benefits in preventing acute rejection episodes in kidney allograft recipients (5). However, there is an increased risk of certain cancers as well as KS with use of long term immunosuppressant agents. The announced

reports has revealed a time ranging from 5 to 21 months after transplantation for time of diagnosis of KS in those patients with kidney transplantation. In our case, KS has occurred in the 4th month of the kidney transplantation.

To the best of our knowledge, this is the earliest onset case of KS that has occurred after the 4th month of the kidney transplantation.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest related to the contents of this article.

1. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpeper J, Knowles DM. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4(6):905-13.

Zafer Ercan¹, Mehmet E. Demir², Ozgur Merhametsiz¹, Ozlem Yayar¹, Turgay Ulas³, Mehmet D. Ayli¹

¹ Department of Nephrology. Yildirim Beyazid Training and Research Hospital. Ankara (Turkey).

² Department of Nephrology. Harran University, School of Medicine. Sanliurfa (Turkey).

³ Department of Internal Medicine. Harran University, School of Medicine. Sanliurfa (Turkey).

Correspondence: Mehmet E. Demir
Department of Nephrology. Harran University, School of Medicine. 63100 Sanliurfa, Turkey.
demirmehmetemin@hotmail.com

Riñón de mieloma: importancia de la valoración de respuesta mediante monitorización de cadenas ligeras libres en suero

Nefrología 2013;33(6):862-4
doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12103

Sr. Director:

La insuficiencia renal es una frecuente y grave complicación del mieloma múltiple (MM), que conduce a un aumento significativo en la morbimortalidad del paciente¹, siendo el riñón de mieloma la entidad más frecuente encontrada en este tipo de pacientes. La depuración extracorpórea de cadenas ligeras se considera un tratamiento coadyuvante a la quimioterapia para disminuir el riesgo de insuficiencia renal crónica avanzada y necesidad de tratamiento renal sustitutivo crónico, disminuyendo también, a su vez, la mortalidad global².

CASO CLÍNICO

Paciente de 46 años sin antecedentes de interés, acude a Urgencias por dolor en teste izquierdo irradiado a flanco ipsilateral, sin fiebre ni síndrome miccional acompañante. Exploración física anodina, salvo hipertensión arterial. Eco renal y testículo-prostática sin hallazgos. Se aprecia deterioro de la función renal rápidamente progresivo (creatinina 9,79 mg/dl, 4,85 g/24 proteinuria sin sedimento activo) y anemia progresiva (Hb 8,1 g/dl, volumen corpuscular medio 88 fl, hemoglobina corpuscular media 31,1, concentración de hemoglobina corpuscular media 35,4). Estudio inmunológico (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, anti-MBG, antiestreptolisina, factor reumatoide, C3-4), serología viral y marcadores tumorales, normales. Proteínograma-inmunofijación con banda monoclonal inmunoglobulina (Ig)A-kappa. IgG 317, IgA 1446, IgM 15 mg/dl, cadena ligera libre (CLL, nefelometría Free-Lite®) kappa 4090 ng/ml, lambda 1. Ácido úrico 10,8, LDH 269, calcio 10,2, albúmina 3,3, B₂ microglobulina 23 340. Perfil hepático, lipídico y resto de hemo-



Figure 2. The Kaposi's sarcoma lesion located on the pretibial area of the left leg.

grama, normal. Se diagnostica anatómicopatológicamente nefropatía por cilindros de cadenas ligeras kappa (CLL-K) (figura 1 A) y MM IgA-kappa estadio IIIB de Durie Salmon, iniciándose tratamiento con bortezomib-dexametasona, junto a terapia depurativa renal con filtro de alto *cut-off* Theralite® a días alternos.

Durante los dos meses siguientes, la cifra sérica de IgA desciende progresiva y significativamente, no así la de CLL-K pre-diálisis (figura 2), pero se decide en sesión clínica multidisciplinaria continuar con el tratamiento establecido según protocolo de Hematología y rebiopsiar el riñón para valorar la continuación de la terapia depuradora. En la rebiopsia se observan lesiones tubulointersticiales crónicas de intensidad leve-moderada (figura 1 B), prescribiéndose 6 ciclos más de diálisis de alto *cut-off*.

A los tres meses del diagnóstico, tras 4 ciclos de quimioterapia, se decreta ineficacia de bortezomib, sustituyéndose por lenalidomida ajustada a función renal. Debido a motivos económicos, se imposibilita la continuación de la terapia depuradora de CLL (habiendo recibido un total de 18 sesiones), permaneciendo el paciente en terapia renal sustitutiva con diálisis convencional de alto flujo. Se confirma eficacia de lenalidomida (Tak Force, SWOG y EMBT), bajo la cual está el paciente a los tres años del diagnóstico, además del tratamiento renal sustitutivo.

DISCUSIÓN

El fallo renal en el MM se presenta en el 12-20 % de los casos, condicionando la permanencia en diálisis una supervivencia media inferior al año³. La nefropatía por cilindros es la causa más frecuente de fracaso renal, resultando la determinación sanguínea de CLL una gran arma diagnóstica⁴. El tratamiento quimioterápico es la base de la mejoría pronóstica de estos pacientes en la última década, disminuyendo la síntesis de la cadena ligera y así su depósito en el túbulo renal, responsable último de la nefropatía. Por otro lado, técnicas de depuración extracorpórea que eliminan cadenas ligeras y, por ende, el contacto de estas con el túbulo renal se han estado ensayando durante décadas como terapia coadyuvante, sin resultado exitoso en la recuperación de la

función renal⁵. Hutchison et al.² han mejorado estos resultados con una técnica de hemodiálisis larga de 8 horas con filtros de alto poro, éxito condicionado a la precocidad del tratamiento⁶.

En este caso, el tratamiento quimioterápico de primera línea no fue eficaz, haciéndose inútil la depuración extracorpórea. La monitorización de las CLL-kappa, que no la de IgA, que descendió considerablemente desde el inicio del tratamiento, parecía indicar este fracaso terapéutico en todo momento, y es que la corta vida media de las cadenas ligeras hace que su monitorización permita detectar cambios en la masa tumoral más precozmente que la de la Ig entera⁷. Así, se observa cómo, después de cada ciclo, la cantidad de CLL descendía significativamente, ascendiendo a cantidades similares en la siguiente determinación a las 48 horas, lo que significa que el filtro depurador estaba realizando su trabajo, pero no así el tratamiento inhibitor de la síntesis, es decir, la quimioterapia. La contradicción en los niveles de IgA frente a CLL-K y la no inclusión de esta monitorización de CLL en los protocolos

de respuesta retrasó el replanteamiento terapéutico del paciente, impidiendo con ello la recuperación de la nefropatía. Pues, ¿por qué no pensar que un mismo clon de células B puede secretar distintas cantidades de Ig entera que de cadena ligera? Mead et al. encontraron una pobre correlación entre los niveles de Ig entera y CLL en los mielomas mixtos⁸. Esa, o la existencia de distintos clones de linfocitos B segregando IgA unos y cadena kappa otros, es la explicación fisiopatológica que atribuimos a este caso. Por ello, opinamos que, aunque los niveles de IgA reflejaran una buena respuesta al tratamiento, los de CLL-K eran los que estaban indicando lo contrario, y acertando.

Hasta el momento, la monitorización de CLL no está incluida en los protocolos hematológicos habituales de respuesta a tratamiento, de manera que en la mayoría de los centros solo se tiene en cuenta la Ig entera a la hora de evaluar dicha respuesta. Debido a la larga vida media de la Ig, su monitorización es mensual y la valoración de la respuesta no se realiza antes del cuarto ciclo de quimioterapia, esto es, entre el tercer y cuarto mes tras

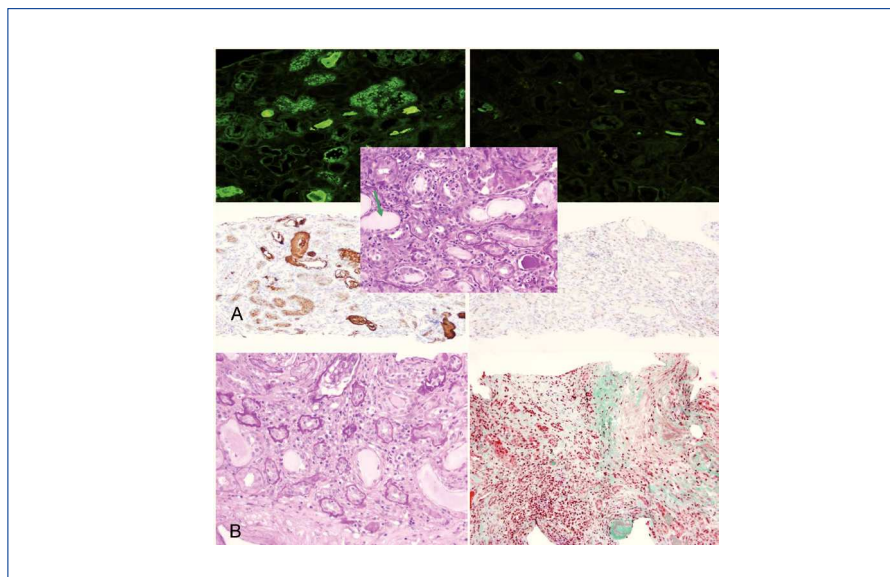


Figura 1. Biopsias renales.

A) Primera biopsia: PAS: 33 glomérulos intactos, túbulos ocupados por cilindros PAS – y descamación epitelial y algunas áreas de atrofia tubular leve e infiltrado inflamatorio mononuclear. Por inmunofluorescencia e inmunohistoquímica se observa fuerte positividad tubular para cadenas kappa (+++), leve para lambda (+/-) e IgA (+). B) Segunda biopsia: PAS: atrofia tubular. Masson: fibrosis intersticial de intensidad moderada.

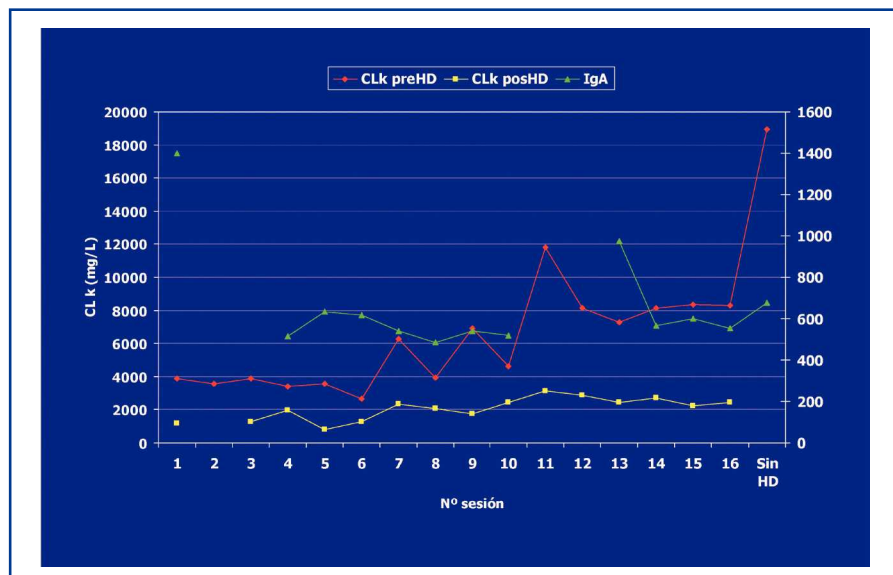


Figura 2. Monitorización de cadenas ligeras kappa e inmunoglobulina A. CLk: cadenas ligeras kappa; HD: hemodiálisis; IgA: inmunoglobulina A. Discordancia de respuesta al tratamiento entre ambas.

el diagnóstico. La alegación hematológica ante la sugerencia de adelantar la evaluación referida es que un retraso en el diagnóstico de ineficacia terapéutica de 4-6 semanas no afecta realmente al desenlace final, en lo que a la respuesta medular se refiere⁸. Como nefrólogos, insistimos en que la diferencia estriba cuando existe nefropatía por cadenas ligeras, casos en los que la precocidad diagnóstico-terapéutica sí es vital: podemos curar tardíamente la discrasia celular medular, pero no así las células del túbulo renal, como lo demuestra la segunda biopsia realizada en nuestro caso.

Afortunadamente, cada vez son más los trabajos que abogan por la importancia pronóstica de las CLL⁹ y la inclusión de su monitorización en estos protocolos, pudiendo hasta ahorrarse la rebiopsia de médula⁷⁻¹¹.

CONCLUSIÓN

La precocidad de tratamiento quimioterápico y depurador de cadenas ligeras es fundamental para su eficacia en el riñón de mieloma. La monitorización de las cadenas libres en sangre ayuda a valorar la respuesta terapéutica. Una buena coordinación entre Nefrología y Hematología es esencial para la eficacia terapéutica en estos pacientes.

Conflictos de interés

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

- Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 2000;65:175-81.
- Hutchison CA, Bradwell A, Cook M, Basnyake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):745-54.
- Martín-Reyes G, Valera A, Frutos MA, Ramos B, Ordoñez V, López de Novales E. Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis. *Nefrología* 2003;23:131-6.
- Campos ML, Barbosa de Varvalho NM, Martín-Reyes G. Valor del ensayo de las cadenas ligeras libres en suero para los pacientes de gammopatías monoclonales e insuficiencia renal. *Nefrología* 2012;32:15-9.
- Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.
- Martín-Reyes G, Toledo-Rojas R, Torres-Rueda A, Sola-Moyano E, Blanca-Martos L,

Fuentes-Sánchez L, et al. Tratamiento con hemodiálisis del fracaso renal agudo en el mieloma múltiple con filtros de alto poro (high cut off). *Nefrología* 2012;32:35-43.

- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361:489-91.
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-24.
- Kyrsonis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, et al. Prognostic value of serum free Light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137:240-3.
- Harrousseau JL, Greil R, Kloke O. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis treatment and follow-up of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:45-7.
- Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;126:348-354.

M. Adoración Martín-Gómez¹,

Sergio A. García-Marcos¹,

Mercedes Caba-Molina²,

M. Eugenia Palacios-Gómez¹, Mercedes

Gómez-Morales², Carlos Claver-Ferré³

¹Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

²Anatomía Patológica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

³Hematología. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Correspondencia:

M. Adoración Martín-Gómez

Unidad de Nefrología, Hospital de Poniente.

Ctra. Málaga, 119. 04700 El Ejido, Almería.

doritamg@gmail.com

Hemorragia digestiva alta por dabigatran en paciente con enfermedad renal crónica

Nefrología 2013;33(6):864-6

doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12040