

Rapid response to high cut-off haemodialysis and bortezomib therapy in a patient with acute renal failure and plasma cells dyscrasia

Nefrologia 2014;34(5):688

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12108

Dear Editor,

Renal involvement is a complication of plasma cell dyscrasias. Electrochemical properties of abnormal light chains are responsible for histological renal pictures. Bortezomib is the first proteasome inhibitor approved for treatment of multiple myeloma and amyloidosis. It prevents the activation of NF- κ B that controls the genes encoding IL-6, TNF- α and other cytokines and growth factors. Our experience: a 29-year-old woman, suffering from ulcerative colitis successfully treated with sulfasalazine, without renal disease history, was admitted to hospital for acute kidney injury (creatinine 10mg/dL) and anaemia without signs of thrombotic microangiopathy. Serum protein electrophoresis showed a beta-2-monoclonal peak; the serum immunofixation was positive for λ light chains; k- and λ -free light chains (FLC) levels were 37mg/L and 1750mg/L respectively with k/ λ ratio=0.02. Microbiological, coagulation and other immunological investigations were unremarkable. The patient started haemodialysis treatment. Renal biopsy revealed a cast-nephropathy picture, negative Congo-red staining, without glomerular deposits; the immunofluorescence showed k light chains but not λ light chains in tubular basement membranes. Abdominal fat biopsy was positive for AL amyloid. Bone marrow biopsy showed 10% of plasma cells infiltration without morphological or cytometric clonality markers; total body CT scan was negative for bone lesions. Because of plasma cell dyscrasia and severe renal

involvement, even in absence of a diagnostic definition, was performed a combination treatment of direct removal of FLCs and chemotherapy. Following Hutchison's studies,^{1,2} we performed extended haemodialysis (HD) treatment with high cut-off (HCO) dialyzers (Theralite®, Gambro) and bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg/day (days 1-4-8-11) therapy with improvement of renal function (creatinine 1,6mg/dL) and normalization of FLC chains levels (k- and λ -FLC 5mg/dL and 6mg/dL respectively with k/ λ ratio=0.85) after the first chemotherapy cycle and 7 HCO-HD. Later, we performed 3 additional cycles with bortezomib + dexamethasone at weekly administration (days 1-8-15-22 for a 35 days cycle) and a peripheral blood stem cells harvest for autologous transplantation program.

Conflict of interest

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

1. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, et Al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3823-8.
2. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129-36.

Gioacchino Li-Cavoli¹, Francesco Di Bassiano², Calogera Tortorici¹, Luisa Bono¹, Angelo Ferrantelli¹, Carlo Giammarresi¹, Rita Passantino³, Ugo Rotolo¹

¹ Division of Nephrology and Dialysis. Civic and Di Cristina Hospital. Palermo (Italy).

² Division of Ematology. Civic and Di Cristina Hospital. Palermo (Italy).

³ Anatomical Pathology Services. Civic and Di Cristina Hospital. Palermo (Italy).

Correspondence: Gioacchino Li Cavoli
Division of Nephrology and Dialysis.
Civic and Di Cristina Hospital, Palermo, Italy.
gioacchinolicavoli@libero.it

Eficacia de hemodiálisis de alta permeabilidad en el fracaso renal agudo por vancomicina

Nefrologia 2014;34(5):688--90

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12630

Sr. Director:

Clásicamente se aceptaba que la eliminación de vancomicina con membranas de baja permeabilidad en hemodiálisis (HD) convencional era despreciable (menor de un 5 %). Con las membranas de alta permeabilidad esta circunstancia ha cambiado, lo que entraña conclusiones importantes a la hora de afrontar el tratamiento de su sobredosis. Exponemos un caso de fracaso renal agudo oligúrico secundario a sobredosis de vancomicina resuelto mediante HD estándar con membranas de alta permeabilidad.

Varón de 83 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, infarto de miocardio 10 años antes y deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer, que ingresa por neumonía broncoaspirativa. Recibía tratamiento con amlodipino, metformina, aspirina, repaglinida y risperidona. A su llegada presenta insuficiencia renal moderada prerrenal (creatinina en plasma [Cr]: 1,7 mg/dl; filtrado glomerular estimado por la fórmula MDRD-4 [FGe]: 40 ml/min/1,73 m²), que tras ser corregida se estabiliza (Cr: 0,95 mg/dl, FGe: 80 ml/min/1,73 m²), con orina elemental anodina. Precisa tratamiento con furosemida y piperacilina tazobactam. Ante su mala evolución, al quinto día se añade vancomicina en dosis de 0,5 g/12 h intravenoso (13 mg/kg/día). Entre el décimo y el duodécimo día disminuye el volumen de diuresis (200-400 ml/día) y se observa Cr 6,3 mg/dl (FGe: 9 ml/min/1,73 m²) y orina elemental sugerente de necrosis tubular aguda (NTA). Ecografía Doppler: riñones de tamaño conservado, sin hidronefrosis y con vascularización intrarrenal conservada. Inmunología y serología vírica: ne-

gativas. En 48 horas la Cr asciende a 8,4 mg/dl (FGe: 6,5 ml/min/1,73 m²). Su estado general empeora, con desorientación, somnolencia, disartria motora y febrícula. Niveles de vancomicina (última dosis 48 horas antes): 87,7 µg/ml. No presenta eosinofilia, eosinofilia, clínica en piel ni articular. La situación general del paciente no se considera para realizar biopsia renal y se asume el diagnóstico de fracaso renal agudo oligúrico AKIN (Acute Kidney Injury Network) III por NTA secundaria a sobredosis de vancomicina. Se realiza HD aguda con una membrana de alta permeabilidad de poliamida (poliflux 21 H, Gambro®), de superficie 2,1 m², grosor 50 µm y coeficiente de ultrafiltración (KUF) 85 ml/h x mmHg, durante 4 horas, con un flujo de sangre de 350 ml/min y de baño de 800 ml/min. Tras la sesión, los niveles de vancomicina descienden a 69,9 µg/ml, lo que supone una eliminación del 20,3 % y un t_{1/2} de 12,6 horas. Dos horas después los niveles permanecen estables (65,5 µg/ml). Se realiza una segunda sesión a las 24 horas con técnica *on line* con niveles posteriores de 41,6 µg/ml (porcentaje de reducción: 40,48 % y t_{1/2}:

6,13 horas). Se realizan tres sesiones más en HD estándar, con porcentajes de reducción entre 30-56 % (figura 1). Solo se observa rebote significativo entre la cuarta y la quinta sesión, con 72 horas de tiempo entre ambas. Su estado general mejora progresivamente, desaparece la fiebre y se recupera neurológicamente. En los siguientes días, la diuresis aumenta de manera progresiva.

DISCUSIÓN

La vancomicina tiene una semivida de 4-6 horas (54-180 horas en insuficiencia renal terminal¹), unión a proteínas 55 % y peso molecular 1500 Da. Se elimina por filtración glomerular. Hay dos causas de fracaso renal agudo por vancomicina: nefritis intersticial aguda (NIA) y NTA por toxicidad directa sobre el TCP² en relación con las impurezas de su síntesis («barro del Mississippi»). La mayoría de los casos presentan factores agravantes³: tratamiento concomitante con aminoglucósidos o diuréticos, tiempo de uso mayor de 21 días, elevado score APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), obesidad, concentración valle > 28 µg/ml y dosis > 4 g/día. Las membranas de cuprofan y

triacetato de celulosa no eliminan sustancias de peso molecular > 500 Da, por lo que la disminución de concentración con ellas se consideraba despreciable. Las membranas de alta permeabilidad han elevado la eliminación hasta un 50 %^{4,5}. Se considera que las técnicas más eficientes son la hemoperfusión con carbón, la hemodiafiltración y la HD estándar de alta permeabilidad, sin que se haya demostrado claramente una mayor eficacia de una sobre otra.

Hemos encontrado 11 casos de fracaso renal agudo con diagnóstico por biopsia: un 63 % padecía NIA y un 45 % NTA⁶⁻¹⁰, y 4 sin biopsia, que precisaron HD de alta permeabilidad o hemoperfusión con carbón. Las edades varían desde los 8 a los 79 años, dosis de vancomicina entre 1-2 g/día, 40-60 mg/kg/día, duración entre 2-7 días la NTA y 2-30 días la NIA, con niveles valle entre 45,8-420 µg/l. Un 92,8 % de NTA recuperaron el FG basal pese a precisar HD aguda. En todos los casos se utilizaron membranas de alta permeabilidad con las que se consiguieron reducciones del 50-73 %.

En nuestro caso, el paciente precisó cinco sesiones. En la primera, la eficacia depuradora fue discreta (20,23 %); en la segunda, *on line*, fue mucho mayor (40,48 %), y en las restantes la reducción de la concentración de vancomicina varió entre un 30-56 %. La evolución clínica, neurológica y de la función renal fue satisfactoria, con recuperación del volumen de diuresis y del FG en dos semanas. A la vista de este caso, podemos concluir que la HD estándar con membranas de alta permeabilidad es un tratamiento eficaz para el fracaso renal agudo por NTA secundario a sobredosis de vancomicina.

Conflictos de interés

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

1. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob*

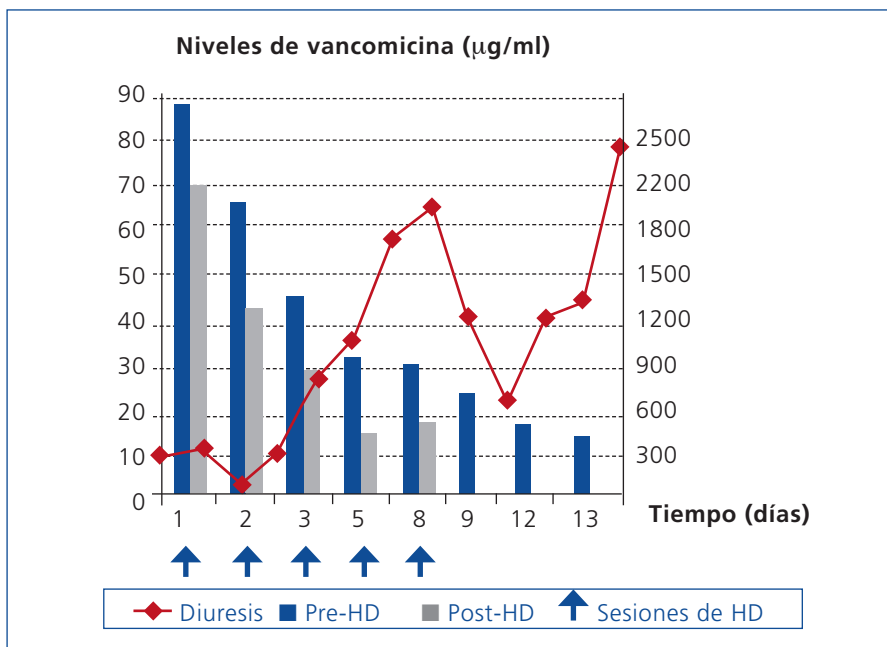


Figura 1. Evolución de los niveles de vancomicina y diuresis. HD: hemodiálisis.

- Agents Chemother 1984;25:433-7.
2. Shah-Khan F, Scheetz MH, Ghossein C. Biopsy-Proven Acute Tubular Necrosis due to Vancomycin Toxicity. *Int J Nephrol* 2011;2011:436856.
 3. Bunchman TE, Valentini RP, Gardner J, Mottes T, Kudelka T, Maxvold NJ. Treatment of vancomycin overdose using high-efficiency dialysis membranes. *Pediatr Nephrol* 1999;13(9):773-4.
 4. Foote EF, Dreitlein WB, Steward CA, Kapoian T, Walker JA, Sherman RA. Pharmacokinetics of vancomycin administered during high flux hemodialysis. *Clin Nephrol* 1998;50:51-5.
 5. Ulinski T, Deschênes G, Bensman A. Large-pore haemodialysis membranes: an efficient tool for rapid removal of vancomycin after accidental overdose. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1517-8.
 6. Wu CY, Wang JS, Chiou YH, Chen CY, Su YT. Biopsy proven acute tubular necrosis associated with vancomycin in a child: case report and literature review. *Ren Fail* 2007;29(8):1059-61.
 7. Wicklow BA, Ogborn MR, Gibson IW, Blydt-Hansen TD. Biopsy-proven acute tubular necrosis in a child attributed to vancomycin intoxication. *Pediatr Nephrol* 2006;21(8):1194-6.
 8. Sokol H, Vigneau C, Maury E, Guidet B, Offenstadt G. Biopsy-proven anuric acute tubular necrosis associated with vancomycin and one dose of aminoside. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(7):1921-2.
 9. Htike NL, Santoro J, Gilbert B, Elfenbein IB, Teehan G. Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:320-4.
 10. Panzarino VM, Feldstein TJ, Kashtan CE. Charcoal hemoperfusion in a child with vancomycin overdose and chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1998;12:63-4.

Juan A. Martín-Navarro,
Vladimir Petkov-Stoyanov,
María J. Gutiérrez-Sánchez

Sección de Nefrología. Hospital del Tajo.
 Aranjuez, Madrid.

Correspondencia: Juan A. Martín Navarro
 Sección de Nefrología, Hospital del Tajo,
 Aranjuez, Madrid.
 juanmartinnav@hotmail.com

An atypical case of anti-GBM antibody disease with renal function deterioration from normal to end stage renal disease

Nefrologia 2014;34(5):690-2

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12580

Dear Editor,

Anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody disease accounts for 20% of all rapidly progressive glomerulonephritis.¹ Occasionally it has been diagnosed in patients with normal renal functions and those patients have favorable renal prognosis. Here,

we report a patient with anti-GBM antibody disease who presented with nephrotic range proteinuria, normal renal function and lack of pulmonary symptoms. Contrary to the previous data in literature; he developed end stage renal disease (ESRD) within three years despite appropriate treatment.

A 23-years-old non-smoker university student male patient presented with minimal bilateral edema in lower extremities that was present for two weeks. He had no gross hematuria, hemoptysis or other pulmonary symptoms. His past medical history was unremarkable. Laboratory evaluation revealed 7200mg/day proteinuria with normal renal functions (serum creatinine: 1mg/dL). Serum albumin

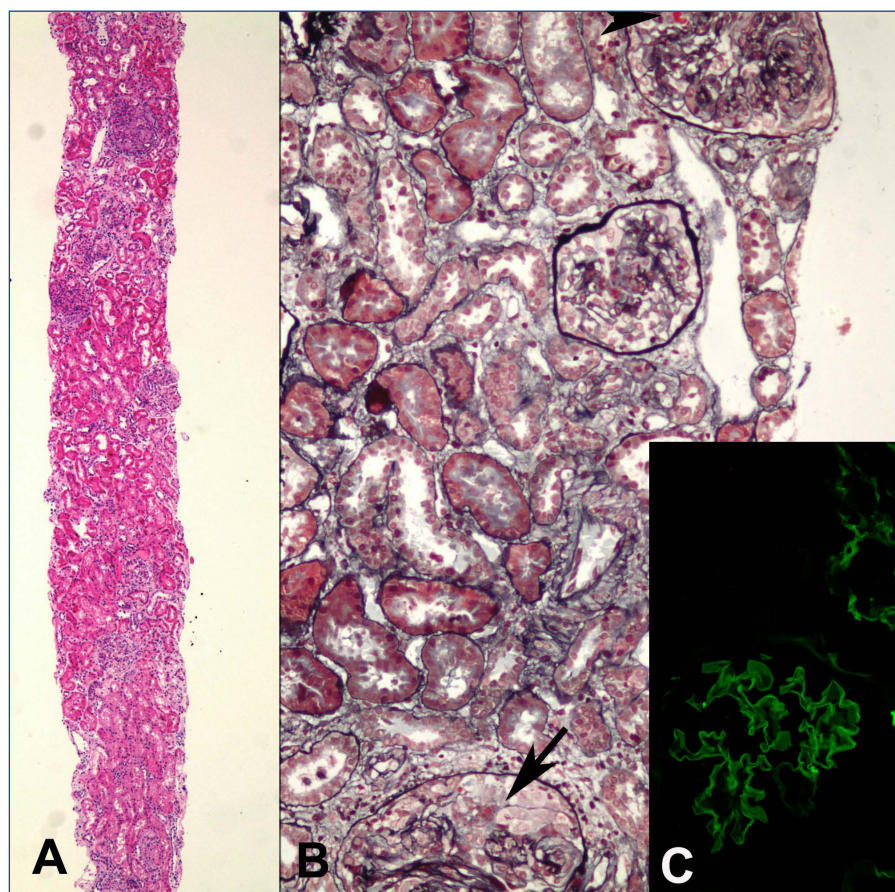


Figure 1. First renal biopsy from the patient.

Large glomeruli are notable with minimal tubulointerstitial alteration (panel A). Higher power shows hypercellular glomeruli with crescents (arrow) and fibrinoid necrosis (arrow-head) (panel B). Linear IgG staining along glomerular basement membranes on immunofluorescence (panel C) (A: H&E x 40; B: PAMS x 200; C: Immunofluorescence, FITC conjugated anti-IgG Ab x 200).