

4. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50: 89-96.
5. Kondo N, Nakamura F, Yamazaki S, Yamamoto Y, Akizawa T, Akiba T, et al. Prescription of potentially inappropriate medications to elderly hemodialysis patients: Prevalence and predictors. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30: 498-505.
6. Parker K, Aasebo W, Stavem K. Potentially Inappropriate medications in Elderly Haemodialysis Patients Using the STOPP Criteria. *Drugs.* 2016;3:359-63.
7. Ranković GN, Janković SM, Radovanović RV, Jović Z, Pešić G, Pavlović S, et al. Potentially inappropriate prescribing of drugs in elderly patients on chronic hemodialysis treatment. *Clin Nephrol.* 2017, 10 5414/CN109095.
8. Cruz-Esteve I, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortego G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, r Ribes-Murillo E, et al. Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada en ancianos según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). *Aten Primaria.* 2017;49:166-76.

Anunciación Gonzalez-Lopez<sup>a,\*</sup>, Alvaro Nava-Rebollo<sup>a</sup>, Angel Chocarro-Martinez<sup>b</sup>, Beatriz Andres-Martin<sup>a</sup>, Henar Santana-Zapatero<sup>a</sup>, Francisco Herrera-Gomez<sup>a</sup>, Julia Diego-Martin<sup>a</sup>, Cipriano Escaja-Muga<sup>a</sup> y Jesús Grande-Villoria<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gonzaleza@senefro.org](mailto:gonzaleza@senefro.org) (A. Gonzalez-Lopez).

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.2018.03.001>

## Inmunoterapia en el cáncer: grandes expectativas en el mundo de la oncología, pero un motivo de preocupación renal

### Cancer immunotherapy: Great expectations in the world of oncology but a cause for kidney concern

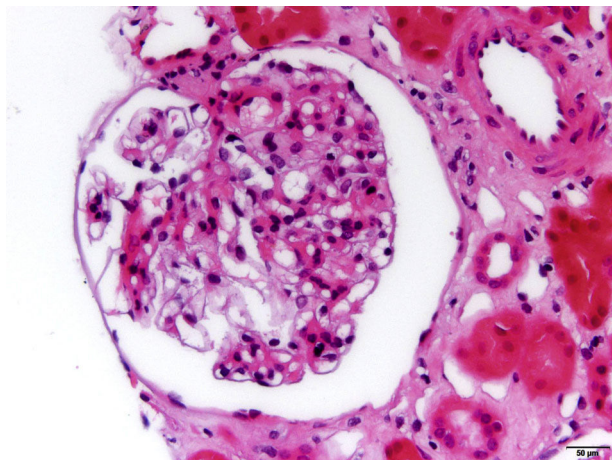
Sr. Director:

En los últimos años el ámbito terapéutico oncológico se ha extendido significativamente con la introducción de nuevas terapias inmunomoduladoras que han supuesto un importante cambio en cuanto a la supervivencia de los pacientes, así como en el espectro de efectos adversos por su propio mecanismo de acción.

Presentamos el caso de una mujer de 55 años con antecedentes de tabaquismo activo que acudió al servicio de urgencias por cefalea frontoparietal derecha, pérdida de peso no cuantificada y focalidad neurológica progresiva en forma de alteraciones comportamentales, parafasia-disfasias, inestabilidad en la marcha e incontinencia urinaria. Se realizó un escáner craneal que evidenció unas lesiones sugerentes de malignidad a nivel temporal derecho y frontal izquierdo con desplazamiento de la línea media y herniación subfalcial. Estas lesiones, junto con la presencia de un nódulo pulmonar en el lóbulo superior izquierdo en la radiografía de tórax, establecieron un diagnóstico de sospecha de metástasis intracraneal por un posible tumor pulmonar primario. Varios días después se realizó una cirugía de resección de la lesión temporal derecha. El estudio histológico de la pieza quirúrgica

demonstró la presencia de un adenocarcinoma pulmonar con EGFR no mutado, y ALK y ROS1 negativos. Se completó el estudio de extensión con un escáner completo que confirmó la presencia de una masa de 7 cm en el segmento posterior del lóbulo pulmonar superior izquierdo que englobaba la arteria pulmonar izquierda y una adenopatía mediastínica ipsilateral de 12 mm. Debido a que se trataba de un adenocarcinoma pulmonar estadio IV se decidió un tratamiento combinado con radioterapia sobre la lesión frontal izquierda no reseada y la administración de quimioterapia dentro de un protocolo experimental con nivolumab e ipilimumab lográndose una respuesta parcial mantenida según criterios morfológicos en las pruebas de imagen de control.

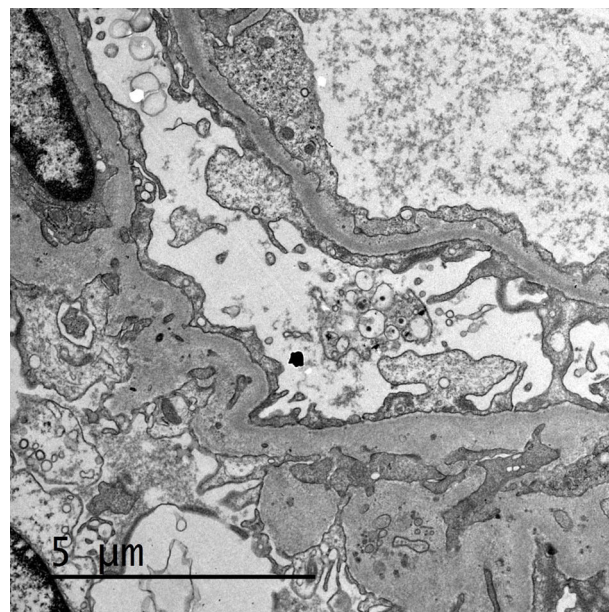
Seis meses después de iniciar el tratamiento inmunomodulador la paciente desarrolló un síndrome nefrótico bioquímico sin la presencia de edemas. En todo momento la función renal permaneció normal. El servicio de oncología decidió la suspensión temporal de los fármacos por la posible relación causal con el síndrome nefrótico. Sin embargo, ante la persistencia de la proteinuria se decidió conjuntamente con el servicio de nefrología la realización de una biopsia renal para establecer un diagnóstico histológico y un posible tratamiento posterior.



**Figura 1** – Microfotografía de uno de los 8 glomérulos que aportó la muestra en el que no se observan lesiones relevantes (H&E,  $\times 40$ ).

La biopsia renal demostró la presencia de un parénquima renal con 8 glomérulos de los cuales uno se encontraba esclerosado, sin hallarse lesiones relevantes en el resto (fig. 1). El intersticio renal presentaba una fibrosis moderada y áreas de atrofia tubular con un discreto infiltrado inflamatorio de características inespecíficas. Las arterias presentaban una reducción de su luz en un 25% por fenómenos de aterosclerosis, junto con fenómenos hialinos ocasionales en arteriolas y sin daños en los capilares intertubulares. El estudio inmunohistoquímico no demostró la presencia de depósitos, pero el estudio ultraestructural (fig. 2) identificó una fusión pedicelar del 60% de la superficie capilar con reordenamiento de los filamentos de actina. Englobando los datos clínicos y anatomopatológicos, se asumió el diagnóstico de una enfermedad por cambios mínimos secundaria al tratamiento inmunomodulador por lo que se comenzó tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día en una pauta de descenso de 10 mg cada 15 días, alcanzando una remisión completa en las primeras 4 semanas de tratamiento.

Los fármacos inhibidores del «checkpoint», entre los que encontramos nivolumab e ipilimumab, son anticuerpos monoclonales que actúan inhibiendo los receptores expresados en la superficie de linfocitos T (CTLA-4 y PD-1/PD-L1), encargados de inhibir la estimulación que previene del ataque y la lisis de células propias; es frecuente la sobreexpresión de estos receptores para evadir el control inmunitario sobre la proliferación tumoral. Al bloquear ambos receptores, se desencadenaría un aumento de la respuesta del sistema inmune con pérdida de la tolerancia frente a las células tumorales habiéndose demostrado su efecto beneficioso frente a tumores sólidos y hematológicos<sup>1</sup>. Estudios previos han descrito la presencia de fracaso renal agudo (junto con afectación de otros órganos, principalmente glandular en forma de hipofisitis, adrenalitis y sialoadenitis) con proteinuria no nefrótica y daño predominantemente intersticial en el estudio histológico renal<sup>2</sup>. Sin embargo, la afectación glomerular en este contexto es escasamente descrita en la literatura. Se han descrito algunos casos similares a los de nuestra paciente destacando como elementos comunes: el tiempo de latencia desde el comienzo del tratamiento, la excelente respuesta



**Figura 2** – Imagen ultraestructural de la pared de un capilar glomerular en la que se observa fusión pedicelar irregular.

renal a la administración de esteroides y la suspensión del fármaco, la recidiva del cuadro clínico tras la reintroducción del tratamiento y la fusión pedicelar extensa como hallazgo histológico en el estudio ultraestructural<sup>3-5</sup>. Se ha propuesto como mecanismo etiopatogénico un daño podocitario directo por linfocitos T autorreactivos a través de la expresión y función del receptor CD80 (B7-1) podocitario como ya se ha descrito en casos idiopáticos del síndrome nefrótico<sup>6</sup>. Debido al incremento en el uso de estas terapias en la oncología es esperable un incremento en la incidencia de casos similares al nuestro. Por último, creemos necesaria la monitorización de la función renal y la proteinuria en este grupo de pacientes para poder realizar un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento eficaz.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1277-90.
2. 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.
3. Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, Chan CT, Crump M, Hogg D, et al. Nephrotic syndrome with cancer immunotherapies: A report of 2 cases. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:581-5.
4. Daanen RA, Mass RJH, Steenbergen EJ, van Herpen CML, Willemsen AECAB. Nivolumab-associated nephrotic syndrome in a patient with renal cell carcinoma: A case report. *J Immunother.* 2017;40:345-8.
5. Kidd JM, Gizaw AB, Ipilimumab-associated minimal-change disease. *Kidney Int.* 2016;89:720.

6. Reiser J, von Gersdorff G, Loss M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;113:1390-7.

Beatriz Redondo<sup>a</sup>, Candela Moliz<sup>a</sup>, Marina Alonso<sup>b</sup>, Luis Paz-Ares<sup>c</sup>, Manuel Praga<sup>a</sup> y Enrique Morales<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Oncología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [emoralesr@senefro.org](mailto:emoralesr@senefro.org) (E. Morales).

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.2018.05.002>

## Nefropatía por cianosis. A propósito de un caso

### A case report of cyanotic nephropathy

Sr. Director:

La nefropatía por cianosis es un cuadro infrecuente y poco conocido, por lo que creemos de interés la descripción de un caso.

Varón de 49 años que acude a consultas por proteinuria. Fue diagnosticado de atresia tricuspídea en su primera infancia, tratada quirúrgicamente con intervención clásica de Glenn (anastomosis de la vena cava superior a la arteria pulmonar derecha) a los 20 meses de edad, y en un segundo tiempo mediante fístula sistémica pulmonar de Blalock-Taussig izquierda (injerto de prótesis de GORE-TEX<sup>®</sup> de la arteria subclavia a la arteria pulmonar homolateral), que posteriormente se debió reparar con un *stent* endovascular por estenosis. Presenta disfunción ventricular izquierda moderada con cianosis crónica, cifras de Hb habituales de 17 g/dl y Hto del 60%. Trombocitopenia moderada y accidente isquémico transitorio 10 años antes a raíz del cual se sustituyó antiagregación con AAS por clopidogrel. Tratamiento habitual con clopidogrel, alopurinol y bosentán. Además, flebotomías periódicas hasta hace 2 años en que se suspendieron a criterio de sus cardiólogos. El paciente acude a consultas por presentar proteinuria de tiempo de evolución desconocido. Se muestra normotenso, con un IMC de 23 kg/m<sup>2</sup>. En la analítica destaca Cr 0,78 mg/dl con filtrado glomerular estimado por CKD-EPI por encima de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Hb 23,8 g/dl; Hto del 80,8%; plaquetas 89.000/ml; ácido úrico 7,9 mg/d; colesterol 257 mg/dl; sistemático de orina con mínima microhematuria; MAu/Cru 3.371,4 mg/g y proteinuria 6,21 g/24 h de carácter mixto. Serología vírica negativa. Inmunología negativa (complemento, ANA, ANCA, anti-DN, anticuerpos anti-fosfolipasa y anti-PLA2R). Inmunoglobulinas y proteinograma normal. Ecografía abdominal con riñones de tamaño conservado e hiperecogenicidad difusa bilateral como único hallazgo reseñable.

Desde 1960<sup>1</sup> se conoce que entre un 30-50% de cardiopatías cianósicas pueden desencadenar una glomerulopatía secundaria conocida como nefropatía por cianosis<sup>2</sup>. Es un

correlato de síndrome cardiorrenal tipo 2. Se debe a distintos mecanismos (fig. 1)<sup>3-5</sup> puestos en marcha por el síndrome de hiperviscosidad secundario a la policitemia extrema y a la cianosis, que provocan un aumento del *stress de cizallamiento* al pasar un elevado número de hematíes por una unidad de superficie capilar en el glomérulo. El descenso subsecuente del flujo sanguíneo renal y de la fracción de filtración inducen hipoxia, con una respuesta angiogénica mediada por la liberación de óxido nítrico, vasodilatación selectiva de la arteriola aferente y aumento de la presión del capilar lo que determina hiperfiltración glomerular. El descenso de flujo sanguíneo capilar peritubular también contribuye a aumentar la presión capilar. De forma paralela, la cianosis desencadena un estímulo angiogénico con aumento del número de capilares por glomérulo, glomerulomegalia por proliferación endotelial y aumento del área de superficie del capilar glomerular, el podocito se estira, se hipertrofia por estrés y se daña en lo que morfológicamente remeda a la glomerulonefritis por cambios mínimos y en un segundo tiempo a la glomerulosclerosis focal y segmentaria<sup>6</sup>.

Se acepta que el daño inicial es tubular<sup>7-9</sup>, sobre todo en el túbulo proximal, lo que se refleja en un aumento de N-acetil glucosamina y  $\alpha$ 1-microglobulina urinarios que suele producirse en la primera década de la vida y continuarse en la siguiente década con un daño glomerular (albuminuria, proteinuria y descenso del filtrado glomerular). Conforme el mecanismo de hiperfiltración glomerular compensador se agota, se desarrolla una hialinosis glomerular con glomerulosclerosis y una fibrosis intersticial que condicionará el pronóstico a medio plazo. De forma diferencial distinguimos un daño vascular resultado de la dilatación capilar, engrosamiento o destrucción endotelial, glomerulosclerosis y fibrosis periglomerular de un daño mediado por un mecanismo proliferativo no vascular, resultado del *shunt* en la circulación pulmonar. En condiciones normales, tras liberarse del bazo y médula ósea, una población de megacariocitos quedan retenidos en el intersticio y en la vasculatura pulmonar<sup>5,10,11</sup>. En la vasculatura pulmonar donde se disgregan formando