

- in Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47:2139-41.
5. Torzilli G. Adverse effects associated with SonoVue use. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:399-401.
  6. Fernández CP, Ripolles T, Martínez MJ, Blay J, Pallardó L, Gavela E. Diagnosis of acute cortical necrosis in renal transplantation by contrast-enhanced ultrasound: A preliminary experience. *Ultraschall Med.* 2013;34:340-4.
  7. Korda D, Deák PÁ, Kozma V, Kiss G, Doros A. Role of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Follow-up of Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2016;48:2544-7.

Carmen García Roch<sup>a,\*</sup>, Miguel Ángel Muñoz Cepeda<sup>b</sup>, Fernando García García<sup>c</sup>, Juan José Ciampi Dopazo<sup>a</sup>, José María Pinto Varela<sup>a</sup> y Francisco Javier Díaz Crespo<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>c</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo, España

<sup>f</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

\* Autor para correspondencia. Avenida de Barber 30. 45005. Toledo. España. Tel.: +696912211. Correo electrónico: [carmen.roch@gmail.com](mailto:carmen.roch@gmail.com) (C. García Roch).

0211-6995/© 2017 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.2017.09.005>

## Manejo de tumor neuroendocrino en paciente con el síndrome de Rubinstein-Taybi en hemodiálisis crónica

### Management of neuroendocrine tumor in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome in chronic hemodialysis

Sr Director:

El síndrome de Rubinstein-Taybi es una enfermedad sistémica con variabilidad en su expresión clínica. Su incidencia en la población general es de 1/300.000 a 1/720.000 habitantes. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica la proteína fijadora del coactivador transcripcional (CREB), cartografiado en 16p13.3; se trata de una proteína nuclear que participa como coactivador en la expresión génica regulada por AMP cíclico. Aproximadamente el 25% de los pacientes diagnosticados presentan una microdelección en la región 16p13.3 demostrable por técnicas de hibridación *in situ* (FISH)<sup>1-3</sup>. Es frecuente que los pacientes presenten microcefalia y talla baja, una facie característica (fig. 1). Otras manifestaciones incluyen el hirsutismo, la gastritis crónica y/o el reflujo gastroesofágico, defectos cardiacos y neurológicos, estatura baja, ptosis, orejas de implantación baja, colobomas y polidactilia. A nivel renal puede cursar con agenesia renal, riñón en herradura, presencia de reflujo vesicoureteral, cólicos nefríticos, presencia de megauréter entre otros. Pueden cursar con enfermedad renal crónica, y con el tiempo precisan terapia renal sustitutiva<sup>4-8</sup>.

Las molestias digestivas no son infrecuentes. Por un lado secundario a patología refleja y por otro debido a constantes transgresiones alimenticias. Si bien es cierto que son pacientes que presentan un mayor riesgo de presentar neoplasias, los tumores neuroendocrinos no son los más frecuentes<sup>9</sup> y la clínica puede llegar a ser muy sutil dificultando el diagnóstico.

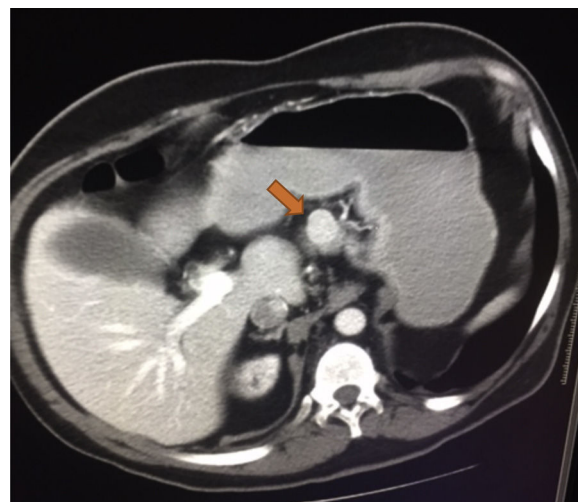


**Figura 1 – Rasgos faciales característico del paciente con síndrome de Rubinstein-Taybi.**

Presentamos el caso clínico de un varón de 46 años, diagnosticado de síndrome de Rubinstein-Taybi en programa de hemodiálisis crónica desde 19-08-2007. Previamente el paciente estuvo en programa de diálisis peritoneal desde 2004 hasta 2007 precisando cambio de técnica el 2007 por peritonitis bacteriana a repetición. Trasplante renal de donante de cadáver en junio de 2010, no funcionante por trombosis arterial y trasplantectomía en julio de 2010. Múltiples episodios de dolor abdominal autolimitado no filiado con ingresos frecuentes por tal motivo, ITU a repetición que se acompañan en varias ocasiones de estreñimiento, diarrea y alguna vez de vómito. A nivel renal presentó megauréter segmentario inferior derecho, ureterohidronefrosis con litiasis ureteral derecha. Múltiples episodios de cólicos nefríticos. Hipoplasia renal izquierda. Episodio de cólico nefrítico en febrero de 2009, valorado por urología y puesto el doble J, con retirada del catéter el 14-01-2010. Se realizó una litotricia el 2009 en el Hospital Universitario de León con dudosa desaparición de la dilatación del uréter en controles posteriores. Entre los antecedentes quirúrgicos destaca una herniorrafia inguinal, hernioplastia inguinal izquierda, extirpación de testículo izquierdo, colocación de catéter para DP el 2004 y retirada el 2007. Trasplante renal el 2010. Ureteroclectomía en septiembre del 2012.

Ingresó en el servicio de digestivo el 07-10-2011 hasta el 20-11-2011 por cuadro de dolor abdominal inespecífico. Durante el ingreso presentó vómitos alimenticios a repetición, pruebas posteriores arrojan la presencia de pancreatitis crónica, iniciando tratamiento enzimático por parte de digestivo con leve mejoría clínica. Continúa con dolor digestivo, cuadro de marcada ansiedad, mucha labilidad emocional dificultando considerablemente el interrogatorio y la exploración física. Cabe destacar que siendo tan inespecífico el cuadro digestivo muchas veces cedía con apoyo psicológico por parte de enfermería, AINE, antieméticos o ansiolíticos. La persistencia de dolor abdominal inespecífico, sobre todo durante sesiones de hemodiálisis hace sospechar de una enfermedad de base que no ha sido aún descubierta. Debido a ello se realiza una ecografía abdominal, sin hallazgos a resaltar, salvo enfermedad renal previa ya conocida. Se solicita una TAC abdominal, donde se observa una dudosa masa de 2 cm que protruye en borde superior del cuerpo de páncreas cercano al istmo, así como una hernia de Bochdalek.

El paciente es referido al servicio de cirugía y de endocrinología siendo diagnosticado de un probable tumor neuroendocrino. Como tratamiento se realiza laparotomía exploratoria subcostal, observado una masa muy vascularizada de 2,5 cm de diámetro sin contacto aparente con el conducto de Wirsung (fig. 2). Se aprecia estabilidad de la lesión y Ki-67 inferior al 2%, por lo que se decide enucleación del tumor con paciente de alto riesgo, realizándose esta, sin incidencias. El diagnóstico anatomopatológico mostró una masa en el cuerpo del páncreas de 2 cm de diámetro, G1 de la clasificación de la OMS de 2010, que respeta el borde quirúrgico, aunque se sitúa a menos de 1 mm de este. Cromogranina a isintafisina: (+) Ki-67: bajo índice de proliferación celular (-1%). Ganglio linfático de curvatura mayor, tejido adiposo sin alteraciones histológicas reseñables. Quiste solitario peritoneal. El paciente permaneció estable en el postoperatorio,



**Figura 2 – Lesión pancreática vista por tomografía axial computarizada en paciente con síndrome de Rubinstein-Taybi.**

siendo transferido a planta de medicina interna para su recuperación.

El síndrome de Rubinstein-Taybi, en la infancia es de difícil diagnóstico. Debe diferenciarse de otras microdeleciones como el síndrome de Floating-Harbor y del síndrome de Cornelia de Lange. Pueden presentar una gran variabilidad clínica. La labilidad emocional y el déficit cognitivo hacen que la exploración clínica en estos pacientes sea más compleja, con mayor necesidad de apoyo en pruebas complementarias para llegar al diagnóstico.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Cox DM, Butler MG. The 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion syndrome: A review. *Int J Mol Sci.* 2015;16:4068–82, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms16024068>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689425>
- Mendu ML, Lundquist A, Aizer AA, Leaf DE, Robinson E, Steele DJ, et al. Clinical predictors of diagnostic testing utility in the initial evaluation of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2016;21:851–9, <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12676>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969233/>
- Olyaei Y, Sarmiento JM, Bannykh S, Drazin D, Naruse RT, King W. Rubinstein-Taybi Syndrome Associated with Pituitary Macroadenoma: A Case Report. *Cureus.* 2017;9:e1151, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.1151>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28503387>
- Crawford H, Waite J, Oliver C. Diverse Profiles of Anxiety Related Disorders in Fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi Syndromes. *J Autism Dev Disord.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-016-3015-yC3>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28144878>
- López M, Seidel V, Santibáñez P, Cervera-Acedo C, Castro-de Castro P, Domínguez-Garrido E. First case report of inherited Rubinstein-Taybi syndrome associated with a novel EP300 variant. *BMC Med Genet.* 2016;17:97, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27964710>.

6. Castro LP, Sánchez M, Naranjo RM, Mejía Cruz NI, Arias Díaz A. Síndrome de Rubinstein-Taybi. *Rev Cubana Oftalmol.* 2009;22, <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0864-21762009000100012>.
7. Zielonka J, Joseph J, Sikora A, Hardy M, Ouari O, Vasquez-Vivar J, et al. Mitochondria-Targeted Triphenylphosphonium-Based Compounds: Syntheses. Mechanisms of Action, and Therapeutic and Diagnostic Applications. *Chem Rev.* 2017;117:10043-120, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00042>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28654243>
8. Martins Regina HG, Bueno Elaine C, Fioravanti MP. Síndrome de Rubinstein-Taybi: anomalias físicas, manifestações clínicas e avaliação auditiva. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69:427-31, <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0034-72992003000300019>.
9. Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtlar KW, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res.* 2017;23:e83-90,

<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631>,  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620009>

Igor Romaniouk\*, Antonio Romero, Paula Runza, Carmen Nieto, Ricardo Mouzo y Fernando Simal

*Servicio de Nefrología, Hospital el Bierzo, Ponferrada, León, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [igor9843@gmail.com](mailto:igor9843@gmail.com) (I. Romaniouk).

0211-6995/© 2017 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.2017.09.002>

## Hepatotoxicity associated with eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome

### Hepatotoxicidad asociada con eculizumab en un paciente con síndrome urémico hemolítico atípico

Dear Editor,

Monoclonal C5 anti-body eculizumab, approved for aHUS treatment, is reported as efficient and safe. The long-term safety of eculizumab is promising but remains uncertain. Although hepatic side effects have been reported in pediatric cases after eculizumab treatment,<sup>1,2</sup> hepatotoxicity in association with eculizumab has not been reported in adults previously. Herein, we presented an adult case of aHUS in whom hepatotoxicity was observed following eculizumab treatment.

A 39-year-old male with blurred vision and headache for three days was referred to our center with the diagnosis of thrombotic microangiopathy (TMA). On his physical examination blood pressure was 220/110 mmHg and grade 3 hypertensive retinopathy was determined. Laboratory tests revealed elevated serum creatinine and lactate dehydrogenase (LDH) levels, thrombocytopenia, schistocytes on peripheral blood smear, normal hepatic enzyme levels, negative direct coombs test, mildly decreased C3 (88.8 mg/dL) and normal C4 level (9.5 mg/dL). Serological tests were negative. Kidneys were normal on ultrasonography. He had varicocele operation a month ago, and creatinine was 0.9 mg/dL. His mother was on hemodialysis with unknown etiology for 8 years. Plasma exchange (PE) was initiated for TMA. Blood pressure was controlled with intensive anti-hypertensive treatment consisted of amlodipine, carvedilol, ramipril and alpha-methyldopa. There was no left ventricular hypertrophy finding on echocardiography,

and we excluded malignant hypertension in our case who was previously normotensive. On 7th day, ADAMTS13 activity was reported as normal (59%, reference range 40-130% activity). A total of 19 PE sessions were performed with the diagnosis of aHUS. Serum LDH level and thrombocytopenia were improved whereas kidney function was not. Renal biopsy, performed because of kidney dysfunction, revealed fibrin deposits in capillary lumina of glomerulus and mesangiolysis that confirmed TMA. He did not require hemodialysis during follow-ups. We decided to start eculizumab with the diagnosis of aHUS and persistent renal dysfunction. Eculizumab was initiated 900 mg weekly for 4 weeks with appropriate administration under antibiotic prophylaxis, after immunization with vaccines. Transaminase levels increased at 3rd day after the third dose and the subsequent dose was delayed (Fig. 1). Further investigations excluded other causes of hepatocellular injury such as viral, autoimmune or toxic. Ultrasonography showed only mild hepatomegaly and hepatosteatosis. Serum bilirubin and INR levels were within normal ranges. Transaminase levels decreased after 12 day interval, and he received the 4th dose even though ALP and GGT levels were mildly elevated. Then, enzyme levels markedly re-elevated, and eculizumab was withdrawn because of fulminant hepatitis risk. Enzyme levels returned to normal ranges within 20 days. Laboratory changings were showed in Table 1. On follow-ups, he had no TMA relapse. However, his creatinine level remained high without any uremic symptoms. He continues to our outpatient clinic on anti-hypertensive