

9. Vassar PS, Culling CF. Fluorescent amyloid staining of casts in myeloma nephrosis. *Arch Pathol.* 1962;73:59-63.
10. Limas C, Wright JR, Matsuzaki M, Calkins E. Amyloidosis and multiple myeloma. A reevaluation using a control population. *Am J Med.* 1973;54:166-73.
11. Hill GS, Morel-Maroger L, Mery JP, Brouet JC, Mignon F. Renal lesions in multiple myeloma: their relationship to associated protein abnormalities. *Am J Kidney Dis.* 1983;2:423-38.
12. Sharma A, Bansal S, Jain R. Unique morphology of intratubular light chain casts in multiple myeloma: The amyloid cast nephropathy. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57:629-31, <http://dx.doi.org/10.4103/0377-4929.142712>.
13. Sethi S, Hanna MH, Fervenza FC. Unusual casts in a case of multiple myeloma. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:970-4, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.01.273>.
14. Orfila C, Lepert JC, Modesto A, Bernadet P, Suc JM. Fanconi's syndrome, kappa light-chain myeloma, non-amyloid fibrils and cytoplasmic crystals in renal tubular epithelium. *Am J Nephrol.* 1991;11:345-9, <http://dx.doi.org/10.1159/000168336>.
15. Rajagopal MD, Nachiappa Ganesh R, Parameswaran S, Puthiyotttil D. Unusual morphology of amyloid cast nephropathy in renal biopsy portending poor prognosis. *BMJ Case Rep.* 2018;11:e225899, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-225899>.
16. El-Zoghby Z, Lager D, Gregoire J, Lewin M, Sethi S. Intra-tubular amyloidosis. *Kidney Int.* 2007;72:1282-8, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002411>.

Laura Medina Zahonero ^{a,*}, Elena Landete Hernández ^b, David Roldán Cortés ^c, Juan A. Martín Navarro ^a, Fabio L. Procaccini ^a, Jorge Muñoz Rodríguez ^c, Francisco Díaz-Crespo ^d, Verónica Rubio Menéndez ^a y Roberto Alcázar Arroyo ^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura.medina.zahonero@gmail.com (L. Medina Zahonero).

0211-6995/© 2024 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.2024.02.007>

Alogliptina y nefritis tubulointersticial: una complicación potencial

Alogliptin and tubulointerstitial nephritis: A potential complication



Sr. Director,

La alogliptina forma parte de los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4), usada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Como efectos secundarios se ha descrito pancreatitis aguda, así como reacciones de hipersensibilidad y reacciones alérgicas como *rash* o prurito. Sin embargo, apenas hay casos descritos de efectos adversos renales. Entre las reacciones adversas renales existen casos aislados de nefritis intersticial aguda asociada a inhibidores del DPP4^{1,2}.

Presentamos el caso de una paciente mujer de 57 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, en estudio en consulta externa de medicina interna por síndrome constitucional de mes y medio de evolución. Ingresa de forma urgente en nefrología tras detectar en una analítica realizada, previa a dicha consulta, cifras de creatinina de 5,1 mg/dl. La paciente se encontraba asintomática en la esfera cardiovascular, hemodinámicamente estable con tendencia a la hipertensión arterial 160/80 mm Hg, frecuencia cardíaca 96 lpm y normovolémica.

En urgencias se confirma el deterioro de la función renal, con potasio 4,6 mmol/l, sodio 138,6 mmol/l, pH 7,27, bicarbonato 18,4 mmol/l, pCO₂ 40 mm Hg y lactato 0,9 mmol/l. Presentaba un sistemático y sedimento de orina normales, con proteinuria inferior a 0,3 g/24 h, lo que hacía pensar que la paciente presentaba daño tubulointersticial.

Se amplía el estudio de deterioro de la función renal (autoinmunidad, serología, complemento e inmunoglobulinas) resultando todo negativo, por lo que se programa biopsia renal, donde se confirman datos morfológicos compatibles con una nefropatía tubulointersticial aguda y necrosis tubular aguda (fig. 1). Con estos hallazgos se inician pulsos de 250 mg de metilprednisolona durante 3 días y posteriormente prednisona oral a dosis de 1 mg/kg a dosis descendente. Tras descartar otras causas posibles de nefritis tubulointersticial, y revisando de forma exhaustiva su medicación habitual, se relaciona el comienzo de síntomas y el deterioro de la función renal a raíz de comenzar el tratamiento con alogliptina. Tras el inicio del tratamiento con corticoides y de suspender dicho fármaco la función renal mejora progresivamente, con cifras al

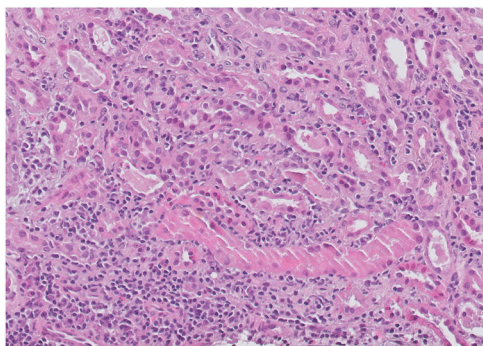


Figura 1 – En el intersticio se identifica prominente infiltrado inflamatorio polimorfo, constituido por abundantes leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas y ocasionales eosinófilos con imágenes de tubulitis. Parénquima renal con datos morfológicos compatibles con una nefropatía intersticial aguda y necrosis tubular aguda con cambios regenerativos. Tinción PAS (ácido peryódico de Schiff), $\times 400$.

Tabla 1 – Evolución de la función renal

Mes	Creatinina (mg/dl)	Tratamiento
Diciembre 2022	0,60	
Febrero 2023	1,2	Alogliptina
Marzo 2023	1,8	
Mayo 2023	5,1	Se suspende alogliptina
		Metilprednisolona 250 mg IV
Junio 2023	1,9	Prednisona 1 mg/kg VO
Julio 2023	1,5	
Octubre 2023	1,2	

La tabla muestra la evolución de la función renal del paciente y el tratamiento recibido cronológicamente.

alta hospitalaria de Cr 2,5 mg/dl. Actualmente sigue controles ambulatorios en nuestra consulta; la función renal se mantiene a valores previos, con último control de creatinina de 1,2 mg/dl (tabla 1). Este efecto adverso medicamentoso, según los criterios de causalidad de la OMS, lo catalogamos como probable, ya que tiene una razonable correlación temporal entre la clínica y la administración del fármaco, no se puede atribuir a otras causas o medicaciones y respondió de manera favorable a la suspensión del fármaco.

En el caso de nuestra paciente la presentación clínica de la nefritis tubulointersticial no fue la clásica, ya que no presentó rash cutáneo, eosinofilia ni artralgias³⁻⁵. Por el contrario, nuestra paciente comenzó con un cuadro de insuficiencia renal rápidamente progresiva que se acompañó de pérdida de peso y astenia, siendo descartadas otras enfermedades y medicación reciente que podría haber desencadenado el cuadro, siendo lo más posible el inicio de la alogliptina como antidiabético oral el responsable de la nefritis tubulointersticial^{5,6}.

Revisando la literatura hay muy pocos casos asociados a reacciones adversas con alogliptina descritos en relación con otros inhibidores de la DPP4, como la sitagliptina, entre otros. La evidencia respalda el inicio de tratamiento con corticoides

cuando la función renal no mejora, a pesar de la retirada de la medicación y mientras se espera el resultado de la biopsia renal⁵⁻⁷. En nuestro caso, dada la severidad del fracaso renal, se decidió iniciar el tratamiento con corticoides de forma precoz^{8,9} tras la retirada de la alogliptina hasta confirmar el resultado con el informe de la biopsia renal. Gracias a ello la paciente experimentó franca mejoría clínica, así como de la función renal que volvió a sus valores previos.

Dado que es una reacción adversa apenas descrita, y son fármacos de uso común, consideramos que es importante resaltar la importancia de pensar en la implicación de estos fármacos en pacientes que presenten fracaso renal agudo en relación con nefritis tubulointersticial¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alsaad AA, Dhannoon SM, Pantin S-AL, Porter IE. Rare allergic reaction of the kidney: Sitagliptin-induced acute tubulointerstitial nephritis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2016;1:1-3, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-216297>, bcr2016216297.
2. Shima H, Okamoto T, Tashiro M, Inoue T, Masaki C, Tada H, et al. Alogliptin-induced minimal change nephrotic syndrome and interstitial nephritis. *Kidney Med* [Internet]. 2019;1:75-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.xkme.2019.03.001>.
3. Konta Y, Saito E, Sato K, Furuta K, Miyauchi K, Furukawa A, et al. Tubulointerstitial nephritis after using a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *Intern Med* [Internet]. 2022;61:3239-43, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.9011-21>.
4. Konta Y, Saito E, Sato K, Furuta K, Miyauchi K, Furukawa A, et al. Author's reply: Detailed causality between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and tubulointerstitial nephritis. *Intern Med* [Internet]. 2023;62:819 [citado el 17 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35871589/>.
5. Jarvis CI, Cabrera A, Charron D. Alogliptin: A new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2013;47:1532-9, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028013504076>.
6. Dineen L, Law C, Scher R, Pyon E. Alogliptin (Nesina) for adults with type-2 diabetes. *Pharmacy Ther*. 2014;39:186.
7. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004;19:8-11 [citado el 17 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14671029/>.
8. Rampersad C, Kraut E, Whitlock RH, Komenda P, Woo V, Rigatto C, et al. Acute kidney injury events in patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: A retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020;76:471-9.e1 [citado 17 Nov 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464161/>.
9. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* [Internet]. 2000;54:179-90 [citado 17 Nov 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11020015/>.
10. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2008;73:940-6 [citado 17 Nov 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18185501/>

Byron Chiliquinga Morales^{a,*}, Carmen Martín Varas^a,
Leonardo Calle García^a, Astrid Rodríguez Gómez^a,
Carlos Santos Alonso^a, Pablo Sánchez Garrote^a,
Paulo García Gutiérrez^a, Nieves Losada de la Rosa^a,
María José Fernández-Reyes Luis^a, Ana Saiz González^b
y Angie Tenelanda Santillan^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital General de Segovia, Segovia,
España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid,
España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: byronchm94@gmail.com
(B. Chiliquinga Morales).

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado
por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access
bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.03.006>



Arteriovenous fistula in persistent left superior vena cava scenario

Fístula arteriovenosa en escenario de persistencia de vena cava superior izquierda

Dear Editor,

Persistent left superior vena cava (PLSVC), although rare, is the most common thoracic venous anomaly.¹ It results from persistence of the embryonic left anterior cardinal vein and is considered a normal variant.² The clinical significance depends mostly on the drainage site, and in 80%–90% of cases the drainage occurs to the coronary sinus (CS).³ We present a case of PLSVC incidentally detected after dysfunctional maturation of an arteriovenous fistula (AVF).

A 68-year-old man with stage 4 chronic kidney disease of undetermined etiology with a left radiocephalic AVF created 11 years back but never used for dialysis access. He also has atrial fibrillation (AF) that was diagnosed three years after AVF creation. Aneurysmal and serpiginous dilatation was found throughout the fistulous tract, with evidence of collateral circulation and edema of the left upper limb. Transthoracic echocardiography (TTE) showed normal left ventricular function, enlargement of left and right atrium, and a markedly dilated CS (33–35 mm of transverse diameter) (Fig. 1A). The presence of a PLSVC draining into the right atrium through a volume-overloaded CS was confirmed by use of saline contrast (“bubble study”) echocardiography and by magnetic resonance imaging (Fig. 1B). Since the CS dilatation caused by volume overload due to draining of the PLSVC was presumably aggravated by the left sided AVF and the unknown risk of rupture in these cases, the arteriovenous access was ligated.

PLSVC occurs in approximately 0.3%–0.5% of the population.² Left superior vena cava (SVC) commonly coexists with right SVC, and it drains into the right atrium through the CS with no major hemodynamic effect.^{1,3} The clinical significance of PLSVC also depends on the accompanying

anomalies. The most common associated congenital heart defects are single ventricle, atrioventricular septal defect, and tetralogy of Fallot.^{2,3} This anomaly should be suspected whenever a dilated CS is found on TTE and diagnosis can be confirmed by use of saline contrast echocardiography.¹

Although PLSVC is mostly asymptomatic, the creation of an AVF in the left upper limb not only increases the amount of blood drained into the CS – which under normal conditions corresponds to only 20% of the total venous drainage³ – but also increases the pressure at the level of this vascular bed. The enlargement of the CS, which can reach the aneurysmatic level, may cause compression of the sinus/atrioventricular node and His bundle, leading to cardiac arrhythmias such as atrial and ventricular fibrillation.^{2–6} In fact, PLSVC plays a considerable role in induction and maintenance of AF.⁷ This fact could explain the development of AF after AVF construction in our patient. An atrioventricular flow obstruction, with consequent decreased cardiac output, may also occur secondary to the compression of the left atrium by the dilated CS.⁶ In this scenario, the patient can develop symptoms of cardiac failure, particularly when there is a high-flow AVF draining into CS. Otherwise, hemodynamic alterations with development of more turbulent flow can cause intimal hyperplasia and lead AVF stenosis⁵ or compromise AVF maturation.

There were only four case reports of a PLSVC coexisting with a left sided AVF^{5,6,8,9} (Table 1), in two main databases (PubMed and Google Scholar). All cases were accidental findings. AVF was being used for dialysis access in four patients – in two of those there was a high-flow AVF,^{6,9} and in the other two a stenosis in AVF.^{5,8} Only one patient was symptomatic, presents with dyspnea on exertion. In this case, there was a high-flow AVF (Qa 3000 mL/min) which, presumably, would be causing an overload of volume and pressure in the CS justifi-