

sentaban valores bajos de renina y aldosterona. Además, como en nuestro caso, estos cinco pacientes tenían una nefropatía membranosa<sup>4</sup>. En el último caso publicado al respecto, Hommos et al. advierten sobre la importancia del sistema neurohumoral para que se produzca la retención de sodio en los estados nefróticos. Según los autores, es necesario que el sistema nervioso simpático esté intacto para que se permita la reabsorción intratubular de sodio<sup>9</sup>.

A pesar de que en nuestro caso el sistema renina-angiotensina-aldosterona estaba inhibido, el inicio de bloqueantes de dicho sistema redujo la proteinuria a menos de medio gramo al día.

No encontramos ninguna relación en la literatura con la inmunodeficiencia común variable y la púrpura trombocitopénica idiopática.

Por lo tanto, los pacientes con proteinuria podrían alternar estados de hipo- e hiperaldosteronismo como mecanismos responsables de la retención de sodio por parte del riñón. Sin embargo, son precisas series más largas y, sobre todo, con seguimiento mayor y determinaciones seriadas de aldosterona, natriuresis y proteinuria para explicar de qué factores depende situarse en un extremo o el otro de un mismo cuadro clínico con vías patogénicas diferentes y alternantes.

En conclusión, podemos decir que en el diagnóstico diferencial de la hipotpotasemia en el síndrome nefrótico debemos excluir la presencia poco frecuente de un hipoaldosteronismo hiporreninémico.

#### Conflictos de interés

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

1. Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. *Nephron* 1985;40(4):391-5.
2. Svenningsen P, Skøtt O, Jensen BL. Proteinuric diseases with sodium retention: Is plasmin the link? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39(1):117-24.
3. Luetscher JA Jr, Hall AD, Kremer VL. Treatment of nephrosis with concentrated human serum albumin. II. Effects on renal function and on excretion of water and some electrolytes. *J Clin Invest* 1950;29(7):896-904.
4. Oliver WJ. Physiologic responses associated with steroid-induced diuresis in the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1963;62:449-64.
5. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, Krueger B, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial

sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):299-310.

6. Valentin JP, Ying WZ, Sechi LA, Ling KT, Qiu C, Couser WG, et al. Phosphodiesterase inhibitor correct resistance to natriuretic peptides in rats with Heymann Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(4):582-93.
7. Lee EY, Humphreys MH. Phosphodiesterase activity as a mediator of renal resistance to ANP in pathological salt retention. *Am J Physiol* 1996;271(1 Pt 2):F3-6.
8. Passero CJ, Hughey RP, Kleyman TR. New role for plasmin in sodium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(1):13-9.
9. Hommos M, Sinkey C, Haynes WG, Dixon BS. Membranous nephropathy with renal salt wasting: role of neurohumoral factors in sodium retention. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):444-8.
10. Usberti M, Gazzotti RM. Hyporeninemic hypoaldosteronism in patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1998;18(3):251-5.

**Borja Quiroga, Soledad García de Vinuesa, Marian Goicoechea, José Luño**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

**Correspondencia:** Borja Quiroga

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

borjaqq@gmail.com

## C) CASOS CLÍNICOS BREVES

### Bacilo Calmette-Guérin intravesical en paciente inmunodeprimido con carcinoma *in situ*

*Nefrología* 2013;33(3):429-31

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11759

#### Sr. Director:

La incidencia de carcinoma urotelial de vejiga en pacientes trasplantados renales con terapia inmunosupresora

va desde el 0,08 % al 0,37 %, aunque frecuentemente se presenta en estadios avanzados, en comparación con la población general<sup>1</sup>.

Los pacientes con carcinoma de células transicionales de alto grado y/o *Ca in situ* tal vez puedan beneficiarse con instilaciones intravesicales con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). El BCG es un *mycobacterium bovis* vivo atenuado, que mantiene una acción inmunoestimuladora, pero con una actividad infectiva disminuida<sup>2</sup>.

El manejo del cáncer de vejiga en pacientes inmunodeprimidos ha sido brevemente descrito en reportes de casos y series retrospectivas. Presentamos el manejo de un paciente trasplantado renal con *Ca in situ*, con tratamiento inmunosupresor en nuestra institución.

Se trata de un varón de 71 años con enfermedad renal crónica debido a glomerulonefritis IgA, que empezó hemodiálisis en enero de 2004. En diciembre del mismo año se le realizó

un trasplante renal de donante cadáver y empezó a recibir tratamiento inmunosupresor con micofenolato mofetilo y tacrolimus.

Cinco años después, acude a consultas por hematuria con coágulos, sin otra sintomatología asociada. La citología de orina fue no concluyente y en la cistoscopia se evidenció una lesión tumoral de 1 cm en fondo vesical. Se realizó resección transuretral de vejiga en agosto de 2009. Anatomía patológica: carcinoma transicional papilar, de alto grado (pTa G2). Ca *in situ*. Se indicó mitomicina C (MMC) intravesical (6 semanas). En diciembre de 2009, se realizó biopsia múltiple vesical aleatorizada tras MMC. Anatomía patológica: vejiga: carcinoma *in situ* (CIS) focal en fondo vesical.

Se presentó el caso en el Comité de Uro-Nefro-Oncología de nuestro hospital y, tres semanas después de la intervención quirúrgica, el paciente recibió 6 instilaciones intravesicales semanales con BCG. Se agregó pauta de profilaxis antituberculosa con isoniacida 150 mg/24 h y rifampicina 300 mg/24 h (iniciado el día previo a la instilación, hasta el día posterior de esta). La dosis de tacrolimus se aumentó de 4 a 8 mg/día. Completa BCG el 25 de marzo de 2010, sin complicaciones.

Los niveles plasmáticos de tacrolimus se mantuvieron entre 5 y 12 ng/ml. La función renal se mantuvo estable en niveles plasmáticos de creatinina de

1,2 mg/dl. El paciente no experimentó efectos adversos y se encuentra libre de enfermedad tras 28 meses de seguimiento (tabla 1).

## DISCUSIÓN

El riesgo de cáncer de vejiga está incrementado aproximadamente 2-3 veces en la población trasplantada<sup>3</sup>. Comparados con la población general, los pacientes trasplantados con una neoplasia *de novo* postrasplante son mayoritariamente diagnosticados en estadios avanzados y tienen una supervivencia menor<sup>1</sup>. El uso de agentes inmunosupresores previene el rechazo al injerto, pero también predispone a los pacientes trasplantados a un incremento en el riesgo de la malignidad<sup>4</sup>.

El carcinoma de células transicionales (CCT) superficial de vejiga con CIS asociado o CIS primario puede progresar a enfermedad invasiva en un 40 a 80 % de los pacientes. La disminución de la recurrencia y la progresión se ha obtenido con el uso del BCG intravesical, que evita en muchos casos la necesidad de cirugía radical<sup>5</sup>.

El BCG intravesical estimula a los linfocitos T *helper* tipo 1 (Th1) de las células uroteliales, a la producción masiva de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, interferón gamma y factor de necrosis tumoral (FNT)-alfa. El FNT-alfa tiene una acción citotóxica directa en las células tumorales<sup>6</sup>.

El principal problema en el uso de BCG es la morbilidad asociada.

Lamm et al.<sup>7</sup> afirman que el 95 % de los pacientes toleran adecuadamente la BCG, mientras que menos del 5 % presentan complicaciones serias. Teóricamente se esperaría que esta morbilidad sea mayor en pacientes que reciben terapia inmunosupresora después del trasplante. Buzzeo et al.<sup>8</sup> no recomienda el uso de BCG intravesical en pacientes inmunodeprimidos.

La profilaxis con isoniacida se administra para intentar minimizar la toxicidad inducida por BCG, aunque según algunos autores la frecuencia de cistitis, fiebre y malestar no difieren entre pacientes que reciben BCG intravesical con o sin isoniacida<sup>9</sup>. Esto sugiere que algunas complicaciones son producidas por la respuesta inflamatoria, y no por efectos directos de la bacteria *per se*.

Palou et al.<sup>10</sup> reportó seguridad en la administración de BCG intravesical con el uso de profilaxis con isoniacida y rifampicina en pacientes trasplantados renales con CCT superficial de vejiga de alto grado. Wang et al.<sup>11</sup> también reportan seguridad, pero sin el uso de profilaxis tuberculosa en pacientes similares.

La medicación con tuberculostáticos puede causar efectos adversos e incrementar el metabolismo de algunos bloqueadores de calcineurina. La rifampicina induce el citocromo P450 3A4 e incrementa el metabolismo del tacrolimus, necesiándose ajuste de dosis para mantener estable los niveles de inmunosupresión y evitar el rechazo al injerto<sup>10</sup>.

En la literatura encontramos 9 casos de pacientes trasplantados renales con CCT superficial de vejiga de alto grado y/o CIS, que recibieron BCG intravesical, presentando una tasa de recurrencia mayor que la población general (44,4 vs. 26 %). No se observó tampoco rechazo al injerto relacionado con el uso de BCG, probablemente por los pocos casos registrados. Un caso de fracaso con la terapia de BCG fue reportado<sup>10-13</sup>.

**Tabla 1.** Características del paciente, tratamiento y seguimiento

|          | Fecha de trasplante renal | Fecha de RTU del tumor | Patología  | Instalaciones | Tratamiento tuberculostático | Evolución        | Seguimiento |
|----------|---------------------------|------------------------|------------|---------------|------------------------------|------------------|-------------|
| Paciente | 12/04                     | 08/09                  | TaG2 + CIS | Mitomicina    | No                           | Libre enfermedad | 28 meses    |
|          |                           | 12/09                  | CIS        | BCG           | Sí                           |                  |             |

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; CIS: Carcinoma *in situ*; RTU: resección transuretral.

Desde el punto de vista inmunológico, existe una situación contradictoria: la inmunosupresión es necesaria para evitar el rechazo al injerto y la acción inmunológica es necesaria para tener un efecto citotóxico en las células tumorales<sup>10</sup>. La inmunosupresión sistémica en pacientes trasplantados probablemente no lleve a una inmunosupresión local completa; por lo tanto, la respuesta inflamatoria con BCG endovesical podría ser efectiva. La decisión de usar BCG en pacientes trasplantados se debe valorar entre el beneficio del control del tumor contra el potencial riesgo de pérdida del injerto o un inefectivo tratamiento<sup>13</sup>.

### CONCLUSIONES

- El tratamiento con BCG intravesical en nuestro paciente con carcinoma transicional superficial de alto grado de vejiga fue efectivo y no experimentó efectos adversos.
- Es posible que la BCG intravesical en pacientes inmunodeprimidos con Ca *in situ* sea una opción terapéutica.

### Conflictos de interés

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

1. Ehdaie B, Stukenborg G, Theodorescu D. Renal transplant recipients and patients with end stage renal disease present with more advanced bladder cancer. *J Urol* 2009;182(4):1482-7.
2. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991;325:1205.
3. Miao Y, Everly J, Gross TG. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009;87(9):1347-59.
4. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581): 59-67.
5. Huguet J, Palou J, Millán F. Cistectomía radical en tumores superficiales en la era de la BCG. *Arch Esp Urol* 2002;55:50-6.
6. Böhle A, for the EBIN group. BCG's mechanism of action: increasing our understanding. *Eur Urol* 2000;37(suppl 1):1-8.
7. Lamm D. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guerin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 3):S86-S90.
8. Buzzeo B, Heisey D. Bladder cancer in renal transplant recipients. *Urology* 1997;50(4):525-8.
9. Viallard JF, Denis D, Texier-Maugein J. Disseminated infection after bacille Calmette-Guerin instillation for treatment of bladder carcinoma. *Clin Infect Dis* 1999;29(2):451-2.
10. Palou J, Angerri O, Segarra J. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation* 2003;76(10):1514-6.
11. Wang HB, Hsieh HH, Chen YT, Chiang CY. The outcome of post-transplant transitional cell carcinoma in 10 renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2002;16(6):410-3.
12. Tillou X, Raynal G, Limani K, Saint F, Petit J. [Carcinoma in situ in bladder and urethra among renal transplanted patient: failure of BCG therapy]. *Prog Urol* 2008;18(13):1097-9.
13. Sun H, Singh N. Should intravesical Bacillus Calmette-Guérin be employed in transplant recipients with bladder carcinoma? *Transpl Infect Dis* 2010;12:358-62.

**Carlo R. Bonarriba<sup>1</sup>, Marta de La Cruz-Ruiz<sup>1</sup>, Gonzalo Gómez-Marqués<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Urología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

**Correspondencia:** Carlo R. Bonarriba  
Servicio de Urología.

Hospital Universitario Son Espases,  
Carretera Valldemossa, 79.  
07010 Palma de Mallorca  
carlorakso@hotmail.com  
carlor.bonarriba@ssib.es

## Glomerulonefritis focal y segmentaria en paciente con sarcoidosis pulmonar

*Nefrología* 2013;33(3):431-3

doi:10.3265/Nefrología.pre2012.Sep.11753

### Sr. Director:

La sarcoidosis puede inducir nefritis intersticial granulomatosa (15-40 %), alteraciones en el equilibrio calcio-fósforo (hipercalcemia 50 %, hipercalcemia 10 %), tubulopatía distal con diabetes insípida nefrogénica, uropatía obstructiva y glomerulonefritis (GN) membranosa; en menor proporción, membranoproliferativa, mesangial o focal y segmentaria (GNFyS). Exponemos un ejemplo alusivo.

Se trata de un varón marroquí de 35 años, sin enfermedades previas. Consulta por proteinuria. Exploración física sin hallazgos. Análisis con creatinina en plasma 1,1 mg/dl, aclaramiento de creatinina 97 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, proteinuria 3,67 g/d, glomerular no selectiva. Albúmina 3,9 mg/dl, colesterol 239 mg/dl, sistemático de orina con proteinuria 300 mg/dl y microhematuria. Velocidad de sedimentación globular 8 mmHg 1.<sup>a</sup> hora, serología vírica, marcadores tumorales, perfil tiroideo, inmunología, proteinograma, inmunoelectroforesis de proteínas en plasma y orina, perfil hepatopancreático y radiografía de tórax normales. Ecografía renal con riñones de 110 y 114 mm y cortical conservada. Biopsia renal (figura 1) que demuestra 7 glomérulos: 3 esclerosados, 4 con lesiones hialinas segmentarias, proliferación celular y sinequias, ampliación mesangial, fibrosis y atrofia tubular grado I/III, intersticio con infiltrados linfoplasmocitarios. Arterias y arteriolas sin lesiones. A la inmunofluorescencia directa: depósitos de IgM y C'3 en el mesangio. No se realizó microscopía electrónica (ME). Con diagnóstico de GNFyS, se inicia tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angioten-