

hemofiltración veno-venosa continua. Aunque se desconoce la presencia de esquistocitos, se sospechó que padecía un SHU atípico. La ecografía cerebral mostró una atrofia cortical severa. A los 30 días del ingreso se confirmó el diagnóstico de AMMH. Ante el mal pronóstico, se decidió una limitación del esfuerzo terapéutico.

Los datos más destacados del estudio metabólico y genético de ambos pacientes, necesarios para el diagnóstico, se muestran en la tabla 1. Nuestros pacientes estaban afectados de la variante más común de la enfermedad (cbIC), que está causada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *MMACHC* [methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cbIC type, with homocystinuria], que está localizado en el cromosoma 1p34.

En la AMMH es típico que acontezca un período libre de síntomas, ya que para que comiencen los síntomas clínicos se necesita un aporte de proteínas, con el consiguiente acúmulo de ácido metilmalónico y homocisteína. Esto explica que, en nuestros pacientes, se observara un empeoramiento al reiniciar la alimentación, ya fuera enteral o parenteral. En ocasiones, existe una clínica larvada que se ve precipitada por un cuadro intercurrente, muchas veces una infección, como ocurrió en el caso 2. También está descrita como complicación la miocardiopatía dilatada (caso 2), de la que se ha comunicado algún caso diagnosticado intraútero², así como otras alteraciones cardíacas en relación con tromboembolismos.

La patogenia de la microangiopatía trombótica está relacionada con el in-

cremento de los niveles plasmáticos de ácido metilmalónico y homocisteína. Esta última modifica las propiedades antitrombóticas del endotelio vascular al interferir en la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por óxido nítrico, lo que favorece la unión del activador del plasminógeno tisular al endotelio. La consecuencia es un incremento de la expresión endotelial de procoagulantes. Además, la homocisteína tiolactona, metabolito de la homocisteína, puede causar daño celular al inducir un acúmulo intracelular de radicales libres y el ácido metilmalónico puede interferir en el metabolismo mitocondrial de las células renales. La asociación con el SHU es infrecuente, aunque descrita, sobre todo, en neonatos^{3,4}, como se confirmó en nuestro caso 1 y se sospechó en el caso 2. En el momento del debut neonatal muchos pacientes tienen ya insuficiencia renal, que puede ser reversible con un tratamiento precoz (hidroxicobalamina, betaína, folato y restricción proteica)^{4,5}, lo que no ocurrió en nuestros casos, dado el diagnóstico tardío. Por ello, es fundamental una sospecha clínica precoz, con lo que se puede intentar mejorar, en lo posible, la función renal.

Conflictos de interés

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

1. Deodato F, Boenzi S, Rizzo C, Dionisi-Vici C. The clinical picture of early-onset cobalamin C defect (methylmalonic aciduria and homocystinuria). *Pediatr Child Health* 2008;18:557-60.
2. De Bie I, Nizard SD, Mitchell GA. Fetal dilated cardiomyopathy: an unsuspect-

ed presentation of methylmalonic aciduria and hyperhomocystinuria, cbIC type. *Prenat Diagn* 2009;29:266-70.

3. Rogé Canales M, Rodrigo Gonzalo de Liria C, Prats Viñas LJ, Vaquero Pérez M, Ribes Rubió A, Rodés Monegal M, et al. Síndrome hemolítico-urémico neonatal asociado a aciduria metilmalónica y homocystinuria. *An Esp Pediatr* 1996;45:97-8.
4. Menni F, Testa S, Guez S, Chiarelli G, Alberti L, Esposito S. Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome due to methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1401-5.
5. Huemer M, Simma B, Fowler B, Suomalainen T, Bodamer OA, Sass JO. Prenatal and postnatal treatment in cobalamin C defect. *J Pediatr* 2005;147:469-72.

Orlando Mesa-Medina, Mónica Ruiz-Pons, Víctor García-Nieto, José León-González, Santiago López-Mendoza, Carlos Solís-Reyes

Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Correspondencia: Orlando Mesa Medina
Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife
omesmed@gmail.com

An uncommon cause of lymphadenopathy in a kidney transplant patient: Cat-scratch disease

Nefrología 2014;34(4):xx

doi:10.3265/Nefrología.pre2014.May.12474

Dear Editor,

Cat scratch disease (CSD) is an infectious disease that usually presents as a self-limiting illness characterized by regional lymphadenopathy, fever and constitutional symptoms in association with a cat scratch or bite.¹⁻⁴ In most cases, *Bartonella henselae* is the etiologic agent and cats are important reservoirs.²⁻⁵

Tabla 1. Datos bioquímicos y genéticos

	Caso 1	Caso 2
Ácido metilmalónico (orina) Normal: 0,8-8,5 mmol/mol Cr	124 mmol/mol Cr	2150 mmol/mol Cr
Homocisteína (suero) Normal: 3,7-7,5 mcmol/l	85 mcmol/l	109 mcmol/l
Mutación en homocigosis en el gen <i>MMACHC</i> (tipo CbIC)	c.271dupA/c.271dupA	c.271dupA/c.271dupA

We report a case of CSD in a 38-year-old Caucasian female recipient of a deceased kidney transplant since 2006 due to chronic renal failure of unknown etiology. Her maintenance immunosuppressive treatment was mycophenolate mofetil and cyclosporine. She was also medicated with calcium carbonate, vitamin D, atenolol, folic acid, fluoxetine, omeprazole, ferrous sulfate.

Six years post transplantation the patient was admitted to the hospital with a 4-week history of asthenia, low fever, loss of weight and multiple painful cervical ganglions. There was no previous history of tuberculosis. She had close contact at home with cats. On physical examination, the patient had a temperature of 37,3°C, pulse rate of 84/min, blood pressure of 134/88mmHg, respiratory rate of 16/min and pulse oximetry of 100% in ambient air. She had multiple bilateral painful ganglions only in cervical region (node size ≤ 4 cm). There was no rash. Examination of the lungs, heart and abdomen revealed no abnormalities including hepatosplenomegaly. The graft was painless. Laboratory tests revealed a white blood cell count $11,81 \times 10^3/L$ (neutrophils 65,8%, lymphocytes 23,6%, monocytes 10%, eosinophils 0,1%), normochromic-normocytic anemia (Hgb 9,6g/dL); creatinine 1,2mg/dL (basal value), blood urea nitrogen 39mg/dL; protein C reactive 143mg/L; LDH, SGOT, SGPT, total bilirubin and alkaline phosphate without alterations. Ultrasound cervical ecography demonstrated multiple ganglion formations.

She was observed on admission by an otorhinolaryngologist who prescribed metronidazole plus amoxicillin and clavulanate for a nasopharynx's infection. Serologies for Epstein-Barr virus, herpes virus, cytomegalovirus, toxoplasmosis, brucella, leishmania, and HIV infection were negative. Blood culture was sterile. Chest and abdominal CT scan without changes. Quantiferon test for tuberculosis was indeterminate. Peripheral blood

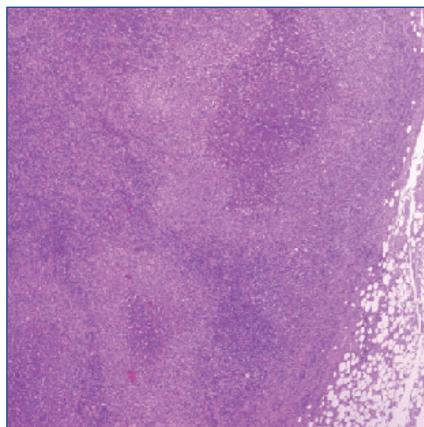


Figure 1. Ganglion biopsy – Focus of necrosis, some surrounded by granulomatous inflammation in cortical region (H&E, original magnification x40).

cytometry and cytometry of ganglion did not showed immunophenotypic alterations compatible with lymphoma. An ganglion biopsy was performed and histological examination revealed reactive lymphadenitis with central necrosis (Ziehl neelsen was negative) alterations compatible with CSD (Figures 1 and 2). She stopped the initial antibiotherapy on the 6th of internment (without improvement of complains) and began azithromycin 500mg on day one, followed by 250mg for four days. There has been a good clinic improvement with involution of ganglion swelling and resolution of the pain and fever. One month later the patient was asymptomatic, without any signs of recurrence.

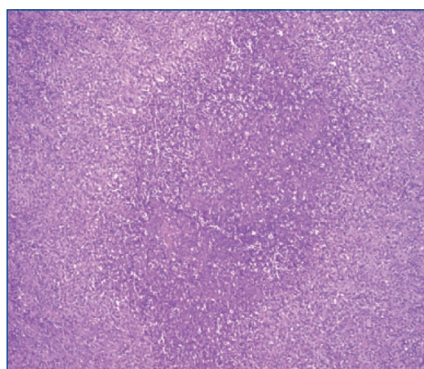


Figure 2. Ganglion biopsy – Focus of stellate aspect necrosis with epithelioid macrophages in the periphery (H&E, original magnification x100).

This case report intends to illustrate that the investigation of an immunocompromised kidney transplant patient presenting with lymphadenopathy may constitute a challenge given the wide differential diagnosis possible. The presence of enlarged lymph nodes in those patients should lead to post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) as a first hypothesis; however more benign and unsuspected causes must be the cause.

The risk of PTLT is associated with the degree of immunosuppression, time post transplant and the presence of Epstein-Barr virus.^{6,9} Their incidence is approximately 30 to 50 times greater than in the general population and comprises a wide histological spectrum from hyperplastic appearing lesions, non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma histology.^{6,8}

Regional lymphadenopathy is the hallmark of CSD in association with mild constitutional symptoms and a previous history of cat scratch or bite.^{1,3} In our case the investigation was wide and extensive once this disease can mimic the more common PTLT disease or others infectious causes.^{2,4} In addition to serological tests a lymph node biopsy was performed to exclude lymphoma or other malignant causes. It has been proposed that at least three of four criteria must be present to establish the diagnosis of CSD: a) cat or flea contact; b) negative serology for other causes of adenopathy or sterile pus aspirated from a node or a positive Bartonella PCR assay or liver or spleen lesions on CT scan; c) positive serology for Bartonella henselae (EIA or IFA $\geq 1:64$); d) biopsy showing granulomatous inflammation consistent with CSD or a positive Warthin-Starry silver stain.^{2,3,10} The diagnosis of CSD in our patient was based on the presence of a cat contact history, negative serology for other causes and a ganglion biopsy compatible with CSD (Figures 1 and 2). Serologic methods for detection of Bartonella henselae were not available in our hospital and it was not possible

to isolate this agent by culture. The treatment of this entity is recommended in immunocompromised patients due to high risk for disseminated and recurrent CSD.^{2,3}

Although CSD had rarely been reported in kidney transplant patients it should be considered in the differential diagnosis of patients with lymphadenopathy and a history of cat exposure.⁵ The absence of easy complementary tests, the difficulty in isolating the bacteria and the need of tissue biopsy makes a difficult diagnosis.

Conflict of interest

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

1. Spach D, Kaplan S. Treatment of cat scratch disease. Available at: www.uptodate.com (accessed in 01/10/2013).
2. Spach D, Kaplan S. Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease. Available at: www.uptodate.com (accessed in 01/10/2013).
3. Lamps L, Scott M. Cat-scratch disease. Historic, clinical, and pathologic perspectives. *Am J Clin Pathol* 2004;121 Suppl:S71-80.
4. Goral S, Scott M, Dummer S, Miller G, Antony S, Helderman J. Cat-scratch disease in a patient undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:811-4.
5. Rheault MN, van Burik, Mauer M, Ingulli E, Ferrieri P, Jessurun J, et al. Cat-scratch disease relapse in a kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2007;11(1):105-9.
6. Newstead C. Lymphoproliferative disease post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1913-6.
7. Quinlan S, Pleiffer R, Morton L, Engels E. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in U.S. kidney recipients. *Am J Hematol* 2011;86(2):206-9.
8. Friedberg J, Aster J. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorders. Available at: www.uptodate.com (accessed in 01/10/2013).
9. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymph-

oproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80:1233-43.

10. Souza G. Cat scratch disease: case report. *Rev Med Minas Gerais* 2011;21(1):75-8.

Cláudia Bento¹, La Salette Martins², André Coelho³, Manuela Almeida², Sofia Pedroso², Leonídeo Dias², Ramon Vizcaíno³, António Castro-Henriques², António Cabrita²

¹ Department of Nephrology. Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real (Portugal); ² Department of Nephrology. Hospital Geral de Santo António. Porto (Portugal); ³ Department of Clinical Pathology. Hospital Geral de Santo António. Porto (Portugal).

Correspondence: No hay

xxxxx

@

Hipocalcemia e hiperparatiroidismo extremos tras denosumab. ¿Es seguro este fármaco en la enfermedad renal crónica?

Nefrología 2014;34(4):xx

doi:10.3265/Nefrología.pre2014.Mar.12383

Sr. Director:

Recientemente se ha publicado un caso de hipocalcemia posdenosumab en NEFROLOGÍA¹ y nos gustaría hacer una aportación sobre este tema. El denosumab es un anticuerpo monoclonal anti-RANKL (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*) empleado en el tratamiento de la osteoporosis como agente antirresorptivo. A diferencia de los bifosfonatos, el denosumab no parece nefrotóxico² ni precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal por su perfil farmacocinético y farmacodinámico favorable^{1,3}. Sin embargo, las alteraciones cualitativas del

hueso de los pacientes con osteoporosis no son comparables con el amplio espectro de alteraciones en el remodelado óseo que acompaña a la enfermedad renal crónica (ERC)⁴. Por este motivo y en relación con las alteraciones del metabolismo mineral que produce el denosumab, se podría poner en duda su seguridad en esta población. Describimos una paciente con ERC avanzada con hipocalcemia e hiperparatiroidismo extremos tras la administración continuada de denosumab.

Se trata de una mujer de 75 años que consulta por temblor, espasmos musculares y parestesias en las extremidades. En los antecedentes personales destaca una ERC estadio 5 verosíblemente secundaria a nefroangioesclerosis y diabetes mellitus. Es alérgica a la penicilina y recibe tratamiento con insulina, doxazosina, nifedipino GITS, torasemida, ácido acetil salicílico, hierro oral, eritropoyetina, paricalcitol y calcifediol. Fue tratada, hasta 7 meses antes, con ácido alendrónico 70 mg, que se suspendió al iniciar denosumab 60 mg subcutáneo semestral. Su nefrólogo desconocía la prescripción de este fármaco. Entonces presentaba la siguiente analítica: creatinina 3,6 mg/dl, calcio total corregido 10,06 mg/dl, calcio iónico 5,1 mg/dl, fosfato 5,1 mg/dl, fosfatasa alcalina 157 U/l, bicarbonato 27,6 mmol/l, hormona paratiroidea (PTH) 436 pg/ml, 25 vitamina D 30,2 ng/ml. En la figura 1 se observa la evolución de los parámetros bioquímicos hasta la última analítica 14 días posdenosumab. No acudió a esta última revisión por no encontrarse bien. Seis días más tarde se comprueba en Urgencias: urea 154 mg/dl, creatinina 6 mg/dl, calcio total corregido 4,36 mg/dl, calcio iónico 2,4 mg/dl, fosfato 6,7 mg/dl, magnesio 1,3 mg/dl, fosfatasa alcalina 59 U/l, bicarbonato 18,6 mmol/l, PTH 1900 pg/ml. Electrocardiograma (ECG): QT corregido (QTc) 440 ms. Se inicia reposición de calcio oral e intravenoso, y calcitriol intravenoso, con desaparición de la sintomatología. Tras 15 días de reposición parenteral, los parámetros analíticos se han normalizado (figura 1): ECG: QTc 402 ms. La PTH se mantiene en 1858 pg/ml.