

XVI Reunión Científica
del Club de Nefropatología
II Reunión
del Grupo de Enfermedades
Glomerulares de la S.E.N. (GLOSEN)

26 / 27 / 28 MARZO

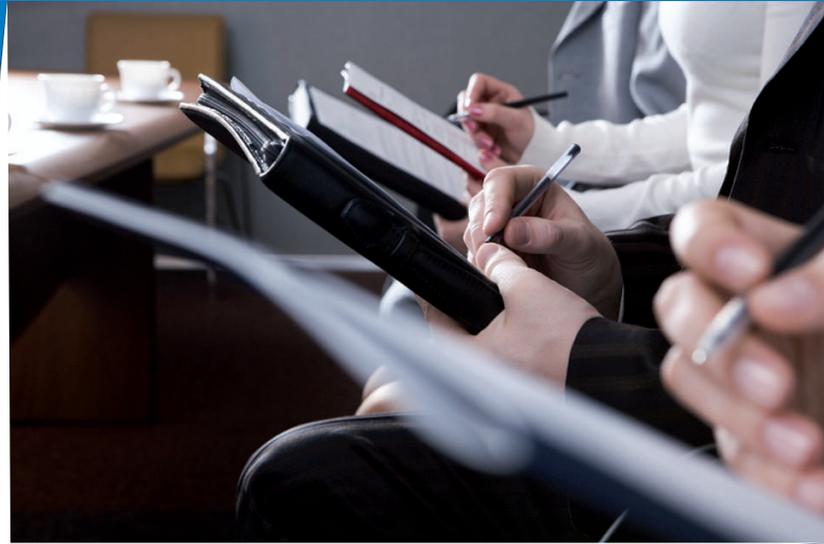
09

CASOS CLÍNICOS

Rafael Hoteles Atocha

c/ Méndez Álvaro, 30. 28045 Madrid

26 / 27 / 28 de marzo de 2009



Coordinadores:

Julia Blanco
Manuel Praga
Francisco Rivera
Daniel Serón
Eduardo Vázquez Martul

Auspiciado por:

Sociedad Española de Nefrología.
Sociedad Española de Anatomía Patológica



Sociedad Española
de Anatomía Patológica



fundaciónsenefro



Sociedad
Española de
Nefrología

XVI Reunión Científica
del Club de Nefropatología
II Reunión
del Grupo de Enfermedades
Glomerulares de la S.E.N. (GLOSEN)

CASOS CLÍNICOS

Rafael Hoteles Atocha

c/ Méndez Álvaro, 30. 28045 Madrid

26 / 27 / 28 de marzo de 2009

Jueves 26 de Marzo de 2009

11:00-11:15

Introducción

Francisco Rivera (Ciudad Real) y Manuel Praga (Madrid)

11:15-13:20

Presentación de casos clínico-patológicos

Moderadores: Rafael Poveda (Barcelona), Rosa Ortega (Córdoba)

Caso 1

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria al tratamiento con sunitinib.

O. Costero¹, M^aL Picazo², S. Romero¹, J. Martínez-Ara¹, D. Benito², R. Selgas¹. (1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Caso 2

Síndrome nefrótico, riñón en herradura y adenocarcinoma renal.

M. Bennouna¹, J. Pérez-Álvarez², M. García-Rojo³, M^aD Sánchez de la Nieta¹, C. Vozmediano¹, F. Rivera¹. (1)Sección de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real. (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. (3)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Ciudad Real.

Caso 3

Curación de una glomerulonefritis membranosa con síndrome nefrótico asociada a enfermedad de Graves mediante tiroidectomía.

C. Bernis, A. de Lorenzo, A. García, A. Pérez de José, K. Furaz, M. López-Picasso, M. Moya, J.A. Sánchez-Tomero. Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Caso 4

Síndrome antifosfolípido en un paciente con vasculopatía arterial,

trombosis venosa renal y glomerulonefritis membranosa.

V. Ruiz¹, A. Raventós², C. Cabré, A. Elguezabal², R. Cervera³, A. Martínez-Vea¹. (1)Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. (3)Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona.

Caso 5

Evolución de glomerulonefritis membranoproliferativa asociada al virus de la hepatitis B.

M. Gomez¹, G. Fernández-Juárez¹, A. Tato¹, E. Corchete¹, V. Barrio², L. Moreno³, F. Pinedo⁴, R. Hervás³. (1)Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Alcorcón, (2)Unidad de Nefrología. Hospital del Norte, (3)Unidad de Infecciosas. Hospital Universitario Alcorcón, (4)Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Alcorcón. Madrid.

13:20-14:20

Curso de Actualización en Nefropatología

Moderador: Manuel Praga (Madrid)

■ Overview of the treatment of primary glomerulonephritis

Daniel Cattran (Canadá)

14:20-15:30 Comida

15:30-17:35

Presentación de casos clínico-patológicos

Moderadores: José Ballarín (Barcelona), Miguel Ángel Martínez (Madrid)

Caso 6

Síndrome anti-fosfolípido asociado a nefropatía por VIH.

J. Delgado¹, P.García-Ledesma¹, J.C. Plaza², J. Vergas², I. Úbeda¹, P. Naranjo¹, J. Blanco², A. Barrientos¹. (1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica, (3)Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Caso 7

Hipertensión maligna en paciente VIH+, asociada a glomerulopatía colapsante.

J.I. Caballero¹, F. Idrovo², I.A. Bengoa¹, A. Huerta¹, M.A. Martínez², E. Morales¹, E. Gutiérrez¹, M. Praga¹. (1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Caso 8

Amiloidosis secundaria en paciente joven. B. Rincón¹, A. Saiz², F. Tornero³, J. Usón¹, J.E. Ruiz¹, M.P. Sierra¹, C. Hernaiz¹. (1)Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. (2)Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. (3)Hospital del Sureste. Madrid.

Caso 9

Síndrome nefrótico secundario a amiloidosis AA en paciente de 14 años, diagnosticada de artritis sistémica idiopática juvenil. Remisión tras tratamiento con Tocilizumab. M. de la Torre¹, L. Arboleya², J. Pinto³, J. Guerediaga¹, J. Velasco³. (1)Sección de Nefrología, (2)Sección de Reumatología, (3)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Agustín. Avilés.

Caso 10

Varón de 24 años que consulta por insuficiencia renal y proteinuria.

M. Perdiguero¹, M. Waez², M. Trigueros³, C. Sillero¹, I. Martínez-Santamaría¹, M. Planelles³. (1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Medicina Interna, (3)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante.

17:35-18:00 Café

18:00-19:30

Mesa Redonda. Micofenolato en nefropatías autoinmunes

Moderadores: Manuel Praga (Madrid), Esther Roselló (Valencia)

- **Micofenolato en glomerulonefritis del adulto**
Alfons Segarra (Barcelona)
- **Micofenolato en glomerulonefritis de la infancia**
Isabel Zamora (Valencia)
- **Micofenolato en nefropatía lúpica**
Agustín Carreño (Ciudad Real)
- **Micofenolato en vasculitis y otras enfermedades renales**
Jordi Ara (Barcelona)

Viernes 27 de Marzo de 2009

9:00-10:00

Curso de Actualización en Inmunopatología

Moderador: Eduardo Vázquez Martul (A Coruña)

- **Papel diagnóstico y pronóstico de la inmunofluorescencia en biopsias renales del riñón nativo**
Antonio Barat (Madrid)
- **Aportaciones de la inmunofluorescencia e inmunohistoquímica en la biopsia del injerto renal**
Juan Mosquera (A Coruña)

10:00-12:00

Proyectos GLOSEN

Moderadores: Manuel Praga (Madrid), Jordi Ara (Barcelona)

- **Remisiones espontáneas en la glomerulonefritis membranosa idiopática. Resultados finales del estudio**
Elena Gutiérrez Solís (Madrid)
- **Tratamiento con rituximab en la Glomeruloesclerosis segmentaria y focal primaria**
Gema Fernández-Fresnedo (Santander)
- **Tratamiento con rituximab en la glomerulonefritis crioglobulinémica**
Gema Fernández-Fresnedo (Santander)
- **Micofenolato en la Nefritis lúpica**
Agustín Carreño (Ciudad Real)
- **Tratamiento Secuencial Tacrolimus/rituximab en la glomerulonefritis membranosa. Resultados a corto y largo plazo y proyecto de estudio prospectivo randomizado**
Alfonso Segarra (Barcelona)

Registro de Síndrome Hemolítico-Urémico

Manuel Macía (Tenerife)

12:00-12:30 Café

12:30-14:20

Presentación de casos clínico-patológicos

Moderadores: Miguel Ángel de Frutos (Málaga), Julia Blanco (Madrid)

Caso 11

Glomerulonefritis rápidamente progresiva por inmunocomplejos ANCA positiva.

J. Garro¹, P. Arrizabalaga¹, M. Solé², A. Botey¹. (1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

Caso 12

Glomerulopatía por depósito de lipoproteínas.

L. Fernández-Lorente¹, J. Sellarés¹, R. Poveda¹, X. Fulladosa¹, F. Moreso¹, M. Gomá², M. Carrera², J.M. Grinyó¹. (1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Caso 13

Síndrome nefrotico con microhematuria asociado a nefritis de Alport (caso de novo).

R. García-Osuna¹, M. Gomá², R. García-Camín¹, A. Roda¹, M. Carrera². (1)Servicio de Nefrología. Hospital de Palamós. Palamós. Girona. (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Caso 14 (Seleccionado para publicar en "Nefrología")

Marcadores de desdiferenciación podocitaria en paciente con

glomerulonefritis colapsante. M^aD Redondo¹, R. Ortega², C. Moyano¹, M. López—Andreu¹, M. Espinosa¹, A. Romera, A. González-Menchén², C. Perez-Seoane², F. López-Rubio², P. Aljama¹. (1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

14:20-15:30 Comida

15:30-17:00

MESA REDONDA: Proteinuria y enfermedad renal

Moderadores: Francisco Rivera (Ciudad Real), Francisco O'Valle (Granada)

- **Proteinuria and long-term outcome of glomerular diseases**
Daniel Cattran (Canadá)
- **IECA, ARA II y antialdosterónicos como agentes antiproteinuricos**
Manuel Praga (Madrid)
- **Otras medidas antiproteinuricas**
Juan F. Navarro (Tenerife)

17:00-17:30 Café

17:30-19:35

Presentación de casos clínico-patológicos

Moderadores: Adelardo Covarsi (Cáceres), M^a Luz Picazo (Madrid)

Caso 15

Nefropatía en la enfermedad de Fabry. Enlentecimiento del deterioro renal con el tratamiento de reemplazamiento enzimático.

R. Torra, Y. Arce, M. Díaz, J. Ballarín. *Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.*

Caso 16

Síndrome hemolítico-urémico y enfermedad glomeruloquística renal.

M^aJ Sanahuja¹, A.M^a García², I. Zamora¹, F. Vera², P. Ortega¹, J. Lucas¹. (1)*Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Infantil La Fe. Valencia.*

Caso 17

Enfermedad glomeruloquística renal en un paciente adulto.

M^aL Suárez¹, J.M^a Baltar¹, P. Menéndez², C. Díaz-Corte¹, F. Ortega¹, R. Menéndez del Llano³. (1)*Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica, (3)Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

Caso 18

Síndrome nefrótico en paciente con esclerosis tuberosa. Posible papel de las lesiones microglomerulares (micro "PEcomas").

C. Saus¹, P. Carrillo¹, V. Henales², D. Rodrigo³, D. de Sotto³. (1)*Servicio de Anatomía Patológica, (2)Servicio de Radiología, (3)Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.*

Caso 19

Fibrosis sistémica por gadolinio en insuficiencia renal avanzada.

A. Rodríguez-Jornet¹, F.J. Andreu², R. Orellana². (1)*Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.*

20:00 Reunión Organizativa Club de Nefropatología y GLOSEN

Sábado 28 de Marzo de 2009

8:45-9:00

Charla

Moderador: Raimundo García del Moral (Granada)

- **Papel del patólogo ante los retos de la Nefrología moderna**
Eduardo Vázquez Martul (A Coruña)

9:00-10:30

Mesa Redonda: Trasplante renal. Rechazo crónico humoral.

Moderadores: Daniel Serón (Barcelona), Eduardo Vázquez Martul (A Coruña)

- **Técnicas para la determinación de anticuerpos**
Marcos Lopez-Hoyos (Santander)
- **Histología**
Raimundo García del Moral (Granada)
- **Correlaciones anatómo-clínicas**
Julio Pascual (Madrid)

10:30-11:00 Café

11:00-12:00

Nuevos proyectos GLOSEN

Moderadores: Manuel Praga (Madrid), Roberto Alcázar (Madrid)

- **Seguridad y eficacia a largo plazo del uso continuado de anticalcineurínicos en el síndrome nefrótico**
Miguel Angel de Frutos (Málaga)
- **Protocolo de tratamiento secuencial tacrolimus-rituximab en el síndrome nefrótico corticorresistente**
Manuel Praga (Madrid)
- **Triple terapia (esteroides+micofenolato+tacrolimus) versus doble terapia (esteroides+micofenolato) en los brotes iniciales o recurrentes de nefritis lúpica con proteinuria**
Gema Fernández Juárez (Alcorcón)
- **Protocolo de tratamiento con uso precoz de micofenolato en las vasculitis**
José M^a Baltar (Oviedo)

12:00-13:15

Presentación de casos clínico-patológicos

Moderadores: Eduardo Hernández (Madrid), Isabel García (Málaga)

Caso 20

Mieloma múltiple y nefropatía por cilindros tras 10 años de trasplante renal. E. Sola¹, I. García², V. López¹, M. León², A. Bailen³. (1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica, (3)Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Caso 21

Nefropatía por virus BK y adenocarcinoma vesical. J.M. Mosquera¹, E. Vázquez-Martul¹, C. Fernandez-Rivera², A. Alonso², F. Cañedo². (1)Servicio de Anatomía Patológica, (2)Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña.

Caso 22

Síndrome nefrótico en un paciente trasplantado renal. A. Sánchez-Escuredo¹, D. López-Álvarez², M. Ibernón¹, O. Rosiño², M. Navarro¹, A. Serra¹, J. Bonet¹, R. Romero¹. (1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

13:15 Fin de la Reunión

ÍNDICE

casos clínicos

ÍNDICE

- **CASO 1**
GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA SECUNDARIA
AL TRATAMIENTO CON SUNITINIB pg. 14
- **CASO 2**
RIÑÓN EN HERRADURA, CARCINOMA RENAL Y SÍNDROME NEFRÓTICO
POR GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA pg. 18
- **CASO 3**
CURACIÓN DE UNA GN MEMBRANOSA CON SÍNDROME NEFRÓTICO
ASOCIADA A ENFERMEDAD DE GRAVES MEDIANTE TIROIDECTOMÍA pg. 22
- **CASO 4**
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN UN PACIENTE CON VASCULOPATÍA
ARTERIAL, TROMBOSIS VENOSA RENAL Y GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA pg. 25
- **CASO 5**
EVOLUCIÓN DE GN MEMBRANOPROLIFERATIVA ASOCIADA A VHB pg. 29
- **CASO 6**
SÍNDROME ANTI-FOSFOLÍPIDO ASOCIADO A NEFROPATÍA POR VIH pg. 33
- **CASO 7**
HIPERTENSIÓN MALIGNA EN PACIENTE VIH+, ASOCIADA A
GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE..... pg. 36
- **CASO 8**
AMILOIDOSIS SECUNDARIA EN PACIENTE JOVEN pg. 40
- **CASO 9**
SÍNDROME NEFRÓTICO SECUNDARIO A AMILOIDOSIS AA EN PACIENTE
DE 14 AÑOS, DIAGNOSTICADA DE ARTRITIS SISTÉMICA IDIOPÁTICA JUVENIL.
REMISIÓN TRAS TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB..... pg. 42
- **CASO 10**
VARÓN DE 24 AÑOS QUE CONSULTA POR INSUFICIENCIA RENAL Y PROTEINURIA pg. 45
- **CASO 11**
GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA POR INMUNOCOMPLEJOS.
ANCA MPO POSITIVO pg. 49
- **CASO 12**
GLOMERULOPATÍA POR DEPÓSITO DE LIPOPROTEÍNAS pg. 53
- **CASO 13**
SÍNDROME NEFRÓTICO CON MICROHEMATURIA ASOCIADO A NEFRITIS
DE ALPORT (CASO DE NOVO) pg. 57
- **CASO 14**
MARCADORES DE DESDIFERENCIACIÓN PODOCITARIA EN PACIENTE
CON GLOMERULONEFRITIS COLAPSANTE pg. 61
- **CASO 15**
NEFROPATÍA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY. ENLENTECIMIENTO DEL
DETERIORO RENAL CON EL TRATAMIENTO DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMÁTICO..... pg. 66

■ **CASO 16**
SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO Y ENFERMEDAD GLOMERULOQUISTICA RENALpg. 70

■ **CASO 17**
ENFERMEDAD GLOMERULOQUISTICA RENAL EN EL ADULTOpg. 74

■ **CASO 18**
SINDROME NEFRÓTICO EN PACIENTE CON ESCLEROSIS TUBEROSA.
POSIBLE PAPEL DE LAS LESIONES MICROGLOMERULARES (MICRO"PEC"OMAS)pg. 78

■ **CASO 19**
FIBROSIS SISTÉMICA POR GADOLINIO EN INSUFICIENCIA RENAL AVANZADA.....pg. 82

■ **CASO 20**
MIELOMA MÚLTIPLE Y NEFROPATÍA POR CILINDROS TRAS 10 AÑOS
DE TRASPLANTE RENAL.....pg. 86

■ **CASO 21**
NEFROPATÍA POR VIRUS BK Y ADENOCARCINOMA VESICALpg. 90

■ **CASO 22**
SÍNDROME NEFRÓTICO EN UN PACIENTE TRASPLANTADO RENALpg. 95

CASOS FUERA DE PROGRAMA:

■ **CASO 23**
MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA COMO MANIFESTACIÓN INICIAL
DE CONECTIVOPATÍApg. 99

■ **CASO 24**
GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGESIVA EN PACIENTE
CON HEPATOPATIA AUTOINMUNE.....pg. 103

■ **CASO 25**
NEFROPATÍA POR FOSFATOS EN PACIENTE CON NEFROPATÍA
DIABÉTICA NO CONOCIDApg. 107

■ **CASO 26**
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I ASOCIADA
A SÍNDROME MIELODISPLÁSICOpg. 111

■ **CASO 27**
SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICOpg. 116

■ **CASO 28**
NEFRITIS TUBULO-INTERSTICIAL AISLADA EN PACIENTE
CON LUPUS ERITEMATOSO SITEMICOpg. 120

■ **CASO 29**
VASCULITIS SISTÉMICA ASOCIADA A P-ANCA CON UN DESENLACE FATALpg. 124

CASO 1

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON SUNITINIB

Olga Costero¹, M^a Luz Picazo², Sara Romero¹, Jorge Martínez-Ara¹, Dulce Benito²,
Rafael Selgas¹

(1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Correspondencia: Olga Costero
Email: olgacostero@hotmail.com

Introducción

Sunitinib es un agente antitumoral, por vía oral, que forma parte del grupo de los inhibidores de la tirosina cinasa que inhiben la proliferación, angiogénesis y progresión a metástasis tumoral en diferentes líneas celulares cancerosas. Entre los receptores de tipo tirosina cinasa (RTK) inhibidos por Sunitinib se encuentran: Factor de Crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR).¹ El Sunitinib ha sido autorizado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastáticos del estroma gastrointestinal y también para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastático.

El uso del Sunitinib se ha asociado con el desarrollo de hipertensión arterial, proteinuria e insuficiencia renal en al menos 2-3 % de los pacientes², aunque la prevalencia de toxicidad glomerular puede ser mayor debido a que los oncólogos no suelen solicitar de rutina la proteinuria. Describimos un caso de glomeruloesclerosis segmentaria y focal secundaria al tratamiento con Sunitinib

Exposición del caso

Varón de 66 años, sin antecedentes personales conocidos, diagnosticado en el año 2002 de carcinoma renal derecho de células claras, tratado con nefrectomía parcial derecha. En el año 2005 desarrolla metástasis pulmonares y óseas, por lo que se inicia tratamiento con radioterapia e interferón alfa hasta marzo 2007 que se sustituye este último fármaco por Sunitinib en ciclos de 50 mg/día durante cuatro semanas, con dos semanas posteriores de descanso. En las semanas posteriores a iniciar el tratamiento con sunitinib, comienza con mal control de la tensión arterial, hasta precisar tres fármacos antihipertensivos, manteniendo función renal normal con proteinuria negativa. A los 10 meses de iniciado el tratamiento con Sunitinib comienza con edemas generalizados, oliguria, objetivándose analíticamente: creatinina de 2 mg/dl, hemoglobina: 9,6 gr/dl, plaquetas: 70000/mm³,

albúmina: 2,4 gr/dl, colesterol total: 290 mg/dl, haptoglobina: 452 mg/dl, presencia de aislados esquistocitos, y proteinuria: 5,4 gr/24 horas, siendo el resto de los parámetros estudiado (complemento, estudio inmunológico e inmunoelectroforesis) normales. Se suspendió el tratamiento con Sunitinib con mejoría clínica progresiva de los edemas, y normalización de las plaquetas y desaparición de esquistocitos aunque seguía mostrando insuficiencia renal y proteinuria en rango nefrótico, por lo que se realizó biopsia renal, a los 3 meses de suspensión del fármaco.

Histológicamente, en la corteza renal se identificaron una media de 20 glomérulos, 4 con esclerosis global del ovillo capilar. En los glomérulos conservados, había una lesión de distribución segmentaria y focal consistente en incrementos de la matriz mesangial, con oclusión de luces capilares y sinequias a la cápsula de Bowman (fig. 1). En algunos de estos glomérulos se veían células espumosas ocupando la luz de los capilares glomerulares y en ocasiones depósitos hialinos (fig 2). En los glomérulos aparentemente normales había incrementos ligeros e irregulares de la matriz mesangial y algunas asas capilares estaban engrosadas, con imágenes de dobles contornos. No se vieron trombos intracapilares. Existía una fibrosis intersticial parcheada con atrofia tubular focal y mínimos infiltrados inflamatorios de linfocitos. Las arteriolas estaban muy lesionadas presentando tumefacción endotelial y gruesos y extensos depósitos hialino-fibrinoides que en ocasiones sustituyen totalmente las fibras musculares de la capa media y ocluyen la luz arteriolar (Fig. 3). En resumen, el riñón presentaba una Glomerulosclerosis focal y segmentaria con depósitos hialinos y lesiones de microangiopatía trombótica a nivel arteriolar. No se realizó estudio de Inmunofluorescencia.

El mejor control de la tensión arterial con normalización de la función renal y de la proteinuria, se logra a los seis meses de suspensión del Sunitinib. Al comprobar una progresión tumoral, se inició tratamiento con Sorafenib que tuvo que ser suspendido al mes por eritrodístesia palmo-plantar, y fue reemplazado por Temsirolimus.

Discusión

Las terapias antiangiogénicas aprobadas para el tratamiento oncológico son: 1) Bevacizumab que es un anticuerpo monoclonal que se une al factor VEGF, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores VEGFR1 y VEGFR2, situados en la superficie de las células endoteliales y podocitos renales, 2) el Sunitinib: molécula pequeña, inhibidor RTK de PDGFR y VEGFR y 3) Sorafenib: molécula pequeña inhibidor RTK de PDGFR, VEGFR, y Ras.¹

La toxicidad renal secundaria a inhibidores del VEGF, con aportación de biopsia renal ha sido sobre todo descrita con el Bevacizumab: se han descrito diez casos de microangiopatía trombótica (MAT)^{3,4}, casos de glomerulonefritis crioglobulinémica⁵, glomerulopatía colapsante⁶, glomerulonefritis proliferativa y focal asociada a inmunocomplejos⁷, MAT con depósitos capilares de Ig A⁸. La inhibición de RTK con Sunitinib también han sido descritos casos de toxicidad renal, algunos sin aportación histológica como los descritos por Obhrai y cols¹ y Patel y cols² que describen siete casos de pacientes tratados con Sunitinib que desarrollan un síndrome de preeclampsia-like con hipertensión y proteinuria, que mejoran o remiten al suspender o disminuir dosis del fármaco. Kapiteijn y cols⁹ publican un caso de un paciente con carcinoma gastrointestinal tratado con Sunitinib que desarrolla hipertensión arterial, MAT y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Recientemente se han publicado dos casos de toxicidad renal con confirmación histológica durante el tratamiento con Sunitinib: Bollée y cols¹⁰ describen un paciente

con hidroadenoma maligno tratado con Sunitinib que desarrolla hipertensión arterial y proteinuria, siendo diagnosticado histológicamente de MAT que mejora con la suspensión del agente quimioterápico, y Winn y cols¹¹ comunican un paciente tratado con Sunitinib por un carcinoma metastático renal que desarrolla rash, oligoanuria, e insuficiencia renal sin proteinuria, con estudio histológico de nefritis intersticial aguda, que se recupera al suspender el fármaco y tratamiento con corticoides. Nuestro caso es el primero con confirmación histológica de glomerulosclerosis segmentaria y focal, con lesiones arteriolares subendoteliales después del tratamiento con sunitinib.

Podría existir una diversidad en la lesión renal de estas dos clases terapéuticas: la lesión atribuida a los anticuerpos anti-VEGF (Bevacizumab) es mayoritariamente secundaria a MAT, que podría interpretarse como una disrupción de la vía paracrina mediada por VEGF localizado en podocitos y células glomerulares endoteliales. La exclusiva localización del efecto del Bevacizumab sugiere un caso de sensibilidad por la interacción podocito-endotelial produciendo un daño local y MAT secundaria.

La glomerulosclerosis segmentaria y focal es uno de los patrones histológicos descritos en la preeclampsia severa¹². Los antagonistas de VEGF en ratones reproducen las características clínicas y patogénicas de la preeclampsia, sugiriendo que la inhibición glomerular del receptor VEGF producida por la inhibición de RTK podría ser el mecanismo de los efectos renales que hemos observado.

La verdadera incidencia de toxicidad renal asociada con los inhibidores de VEGF es desconocida, aunque parece parcialmente reversible al suspender el quimioterápico. Por lo tanto parece prudente realizar una monitorización renal de los pacientes sometidos a este tipo de tratamientos, y realizar biopsia renal para excluir otro tipo de patología e instaurar la terapia adecuada en cada caso. Es aconsejable un seguimiento multidisciplinar onco-nefrológico de estos pacientes.

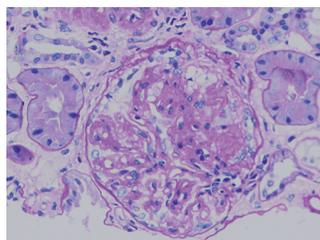


Figura 1

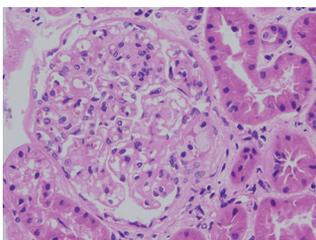


Figura 2

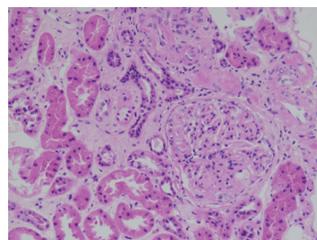


Figura 3

Figura 1: Glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) con sinequias a la cápsula de Bowman.

Figura 2: Glomérulo con ligeros incrementos focales de células mesangiales. En la lesión de GEFS hay células espumosas en las luces de los capilares glomerulares.

Figura 3: En las arteriolas hay gruesos depósitos hialino-fibrinoides subendoteliales y en la pared muscular con oclusión de las luces vasculares. Lesión de GEFS con células espumosas.

Bibliografía

- 1 Obhrai JS, Patel VT, Humphreys BD. Progressive hypertension and proteinuria on anti-angiogenic therapy. *Kidney Int* 2008;74:685-6.
- 2 Patel TV, Morgan JA, Demetri GD et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *JNCI* 2008;100:282-4.
- 3 Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
- 4 Frangie C, Lefaucheur C, Medioni J et al. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8:177-8.
- 5 Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
- 6 Miller KD, Chap LI, Holmes FA et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792-9.
- 7 George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. *Am J Kidney Dis* 2007;49:e23-9.
- 8 Stokes MB, Erazo MC, Agati DD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2008;74:1487-91.
- 9 Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Annals of oncology*, 2007;18:1745-7.
- 10 Bollée G, Patey N, Cazajous G, Robert C, Goujon JM, Fakhouri F, Bruneval P, Noël LH, Knebelmann B. Trombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant*, 2009;24:682-5.
- 11 Winn S, Ellis S, Savage P, Sampson S, Marsh J. Biopsy proven acute interstitial nephritis associated with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib: a class effect?. *Nephrol Dial Transplant*, 2009;24:673-5.
- 12 Nochy D, Heudes D, Glotz D, et al. Preeclampsia associated focal segmental glomerulosclerosis and glomerular hypertrophy. *Clin Nephrol* 1994; 42:9

T
O
S
A
C

CASO 2

RIÑÓN EN HERRADURA, CARCINOMA RENAL Y SÍNDROME NEFRÓTICO POR GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

Mazine Bennouna¹, Javier Pérez Alvarez², Marcial García Rojo³, M^a Dolores Sánchez de la Nieta¹, Carmen Vozmediano¹, Francisco Rivera¹

¹Sección de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General de Ciudad Real

Correspondencia: Mazine Bennouna
E-mail: mazine_b@hotmail.com

Introducción

El riñón en herradura es una de las anomalías renales más frecuentes que aparece en alrededor de 1/500 nacidos ¹. Es consecuencia de la fusión de los polos inferiores de ambos riñones en la cuarta semana del desarrollo fetal. Por motivos desconocidos se produce cuando los riñones se desplazan desde el área pélvica hasta su posición lumbar ². La morfología final es en forma de U, de donde le viene el nombre. Aunque puede ser asintomática puede manifestarse por dolor abdominal, litiasis e infecciones urinarias. Menos frecuentemente se ha descrito un aumento de la incidencia de varios tumores renales: carcinoma de células renales o de células transicionales, tumor de Wilms, linfomas, carcinoide y sarcoma ⁴⁻⁷.

Describimos el caso de un varón joven con riñón en herradura, carcinoma renal y glomerulosclerosis focal y segmentaria corticorresistente. Discutimos la posible relación entre estas tres enfermedades y los problemas en su tratamiento.

Caso clínico

Varón de 38 años que ingresa para estudio de síndrome nefrótico. Entre sus antecedentes destacan antecedentes de tabaquismo y linfoma de Hodgkin a los 14 años tratado con quimio y radioterapia. Como secuela del tratamiento presenta fibrosis retroperitoneal tratada de forma conservadora; además presenta obstrucción ureteral derecha resuelta mediante implantación de «stent». A los 34 años es diagnosticado de cardiopatía isquémica tratada con angioplastia de varios vasos. En uno de los controles de pruebas de imagen se aprecia la existencia de riñón en herradura.

Unas semanas antes de ingresar, en octubre 2007, comienza a notar edemas y se constata síndrome nefrótico clínico y bioquímico (proteinuria 18 g/día, albúmina sérica 2,1 g/dl), con microhematuria y con cierto deterioro renal (creatinina sérica 1,6 mg/dl). En la exploración física: IMC 21, TA 103/60 mmHg, edemas palpebrales y en miembros inferiores hasta raíz de muslos. En los estudios complementarios no se encuentra enfermedad sistémica (incluida diabetes) o autoinmune. En la ecografía y TC abdominales se confirma riñón en herradura e imagen de masa renal heterogénea de 10x8 cms localizada en polo superior

de riñón derecho, sugerente de tumor renal (Figura 1). Ante estos datos se interviene quirúrgicamente y se realiza nefrectomía derecha con resección del istmo del riñón en herradura. En el postoperatorio presenta un fracaso renal agudo atribuido a necrosis tubular que requiere varias sesiones de hemodiálisis, con recuperación parcial de función renal y creatinina a su alta de 3,1 mg/dl.

El estudio de la pieza de nefrectomía revela los siguientes datos: riñón de 14x6 cms con tumoración en polo superior de 4,5 cms, sin infiltración de la grasa perirrenal (Figura 2); el estudio histológico confirma carcinoma renal moderadamente diferenciado (Figuras 3 y 4).

Se estudia, además, una muestra del tejido renal colindante, con el siguiente resultado: Glomérulos con marcado aumento de tamaño, algunos totalmente hialinizados (Figura 5). Un pequeño número de ellos presenta afectación segmentaria del penacho vascular, consistente en colapso de capilares y aumento de la matriz mesangial. Se encuentran algunas células espumosas y sinequias con la cápsula de Bowman (Figuras 6 y 7). Existen áreas de fibrosis y zonas de infiltrado inflamatorio predominantemente crónico con algunos polimorfonucleares. En algunas zonas este infiltrado produce destrucción tubular y en algunos túbulos existen en su luz cilindros de polimorfonucleares. Hay una marcada hipertrofia del aparato yuxtaglomerular. Las arterias muestran una moderada proliferación miointimal. La técnica de Rojo Congo es negativa. Con técnicas de inmunofluorescencia se observan depósitos voluminosos parietales y mesangiales de los sueros anti IgM y C3, que adoptan una distribución focal y segmentaria (Figura 8). En resumen, glomeruloesclerosis focal y segmentaria con glomerulomegalia e hipertrofia del aparato yuxtaglomerular. Nefritis intersticial crónica. No se aprecia infiltración de células atípicas.

Una vez dado de alta el estudio de extensión es negativo y es dado de alta por el Servicio de Oncología. Ante la persistencia del síndrome nefrótico severo inicia tratamiento con simvastatina, Sintrom®, losartán y prednisona oral (1 mg/Kgs/día). Un mes después de iniciar este tratamiento ingresa con una hemorragia digestiva que obliga a suspender la anticoagulación y se controla con medidas conservadoras y transfusión de hasta 5 concentrados de hematíes. Unas semanas después de este episodio vuelve a ingresar por peritonitis espontánea que responde a antibióticos iv. Posteriormente, se controla en consultas externas y durante este tiempo mantiene síndrome nefrótico clínico y bioquímico, con creatininas entre 3 y 3,5 mg/dl y tendencia a hiperpotasemia. Además, ha desarrollado hipotiroidismo autoinmune y anemia nefrogénica que ha respondido a eritropoyetina. En el último control, realizado año y medio después de la intervención se programa paricalcitol con la intención de reducir la proteinuria.

Discusión

Describimos un paciente con tres patologías que pueden guardar relación entre sí: 1) riñón en herradura, 2) carcinoma renal y 3) glomeruloesclerosis focal y segmentaria manifestada por síndrome nefrótico corticorresistente.

El riñón en herradura puede cursar de forma asintomática pero en ocasiones se complica con otros problemas, entre los que destaca el carcinoma renal. Esta complicación se ha puesto en relación con fenómenos de obstrucción urinaria, infecciones urinarias o alteraciones en la migración del tejido nefronal². Por otro lado, el tabaco se ha relacionado con el adenocarcinoma renal, lo que puede haber favorecido su aparición en nuestro paciente³.

La presencia de síndrome nefrótico en nuestro paciente puede guardar relación con varias patologías. En la descripción histológica los glomérulos son grandes y podría tratarse de una nefropatía por hiperfiltración. Aunque el paciente no es obeso ni diabético es posible

que tenga una cierta reducción de tejido renal funcional como consecuencia de la malformación renal. No obstante, la presencia de edemas e hipoalbuminemia persistente no apoya esta posibilidad y va a favor de una patología glomerular primaria con un posible componente inmunológico. En nuestra opinión inicial, se trataba de una glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada a un carcinoma renal, pero la resección del tumor y la ausencia de metástasis no se ha acompañado de reducción de la proteinuria. Se ha comportado como corticorresistente y no ha mejorado al disminuir el filtrado glomerular. Estos datos nos hacen pensar en una alteración de la membrana basal posiblemente relacionada con las enfermedades descritas, pero no hemos encontrado apoyo en la literatura consultada; no creemos que se trate de una asociación casual. En un intento de reducir la proteinuria iniciamos un ciclo de esteroides que no fue eficaz y se tuvo que suspender al poco tiempo de iniciarlo por complicaciones infecciosas. Tampoco nos ha parecido indicado intensificar el bloqueo del sistema renina angiotensina (bloqueo dual, antialdosterónicos) o iniciar inmunosupresores (anticalcineurínicos, micofenolato)⁸ por los antecedentes comentados. Finalmente, estamos intentando reducir la proteinuria con paricalcitol, dado que hay estudios preliminares que le atribuyen propiedades antiproteinuricas⁹.

En resumen, nuestro caso es un ejemplo de riñón en herradura complicado con carcinoma renal, asociado a síndrome nefrótico por glomeruloesclerosis focal de significado incierto y de difícil tratamiento. Muy posiblemente estas patologías guarden relación patogénica entre sí.



Figura 1

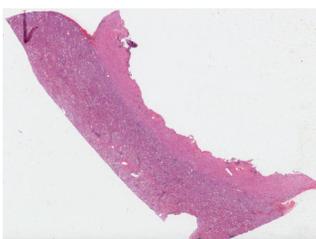


Figura 2

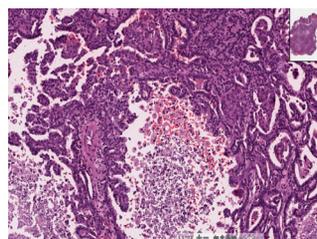


Figura 3

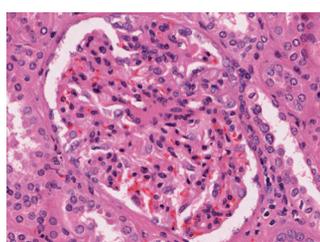


Figura 4

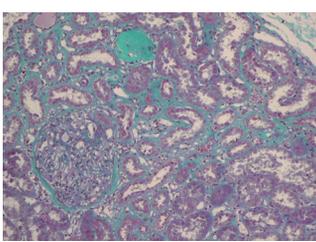


Figura 5

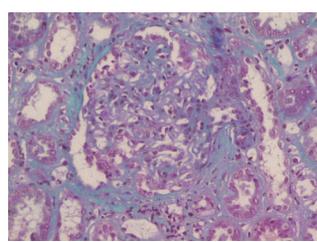


Figura 6

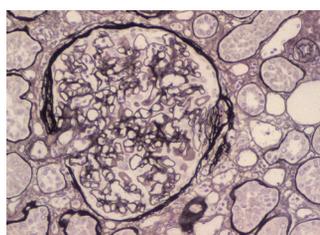


Figura 7

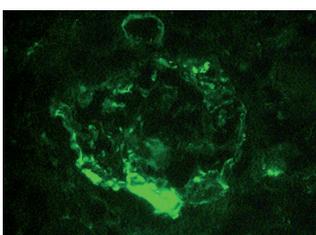


Figura 8

Figura 1: TAC que muestra riñón en herradura con masa en el polo superior del riñón derecho.

Figura 2: Tejido renal adyacente al tumor..

Figura 3: Neoplasia papilar con áreas quísticas y de hemorragia intratumoral.

Figura 4: Engrosamiento de paredes capilares (HE x 160).

Figura 5: Glomerulomegalia con algunos ovillos esclerosados.

Figura 6: Células espumosas y podocitos en fila «india»

Figura 7: Sinequias con la cápsula de Bowman.

Figura 8: Depósitos voluminosos parietales y mesangiales de los sueros anti IgM y C3 con distribución focal y segmentaria

Bibliografía

- 1 García-Agudo R. Amiloidosis AA en paciente con hipernefroma sobre riñón en herradura. *Nefrología* 2008; 28: 109-110.
- 2 Jhobta R, Bawa A, Attri A, Kaushik R. Adenocarcinoma in horseshoe kidney. *Yonsei Med J* 2003; 44: 744-6.
- 3 Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005; 114: 101-8
- 4 Ben Slama R, Ben Moueilli S, Bouassida A, Derouich A, Ben Hassine L, Chebil M, Ayed M. Renal adenocarcinoma in horseshoe kidney, report of a case. *Tunis Med* 2006; 84: 830-2.
- 5 Stimac G, Dimanovski J, Ruzic B, Spajic B, Kraus O. Tumors in kidney fusion anomalies-report of five cases and review of the literature. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38 : 485-9.
- 6 Kim TH. Renal cell carcinoma in a horseshoe kidney and preoperative superselective renal artery embolization: a case report. *Korean J Radiol* 2005; 6: 200-3.
- 7 Rubio Briones J. Incidence of tumoral pathology in horseshoe kidneys. *Eur Urol*. 1998; 33: 175-9.
- 8 M. Praga. Tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal. *Nefrología* 2005; 25: 612-21.
- 9 Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, Light RP, Agarwal R. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52:249-55.

CASO 3

CURACIÓN DE UNA GN MEMBRANOSA CON SÍNDROME NEFRÓTICO ASOCIADA A ENFERMEDAD DE GRAVES MEDIANTE TIROIDECTOMÍA

C. Bernis, A. de Lorenzo, A. García-Sánchez¹, A. Pérez de José, K. Furaz, M. López-Picasso, M. Moya, J.A. Sánchez-Tomero

Servicios de Nefrología y (1)Anatomía Patológica. Hospital Universitario la Princesa Madrid

Introducción

La glomerulonefritis membranosa secundaria se ha relacionado con diversos antígenos que se han identificado en los depósitos inmunes glomerulares, entre ellos con la presencia de tiroglobulina (1,2,3). Presentamos un caso de GN membranosa y síndrome nefrótico asociado a enfermedad de Graves con anticuerpos antitiroglobulina positivos que se cura posteriormente a tireidectomía y negativización de los anticuerpos.

Caso Clínico

Paciente de 42 con enfermedad de Graves desde los 16, que realizó 2 ciclos de tratamiento antitiroideo de 1 año de duración a los 16 y a los 22 años, asintomática hasta 6 meses antes de su ingreso en que reinició tratamiento con metamizol y sumial

Ingresó por presentar edema generalizado, febrícula, odinofagia, pérdida de peso con cambios del ritmo intestinal, HTA descontrolada con episodios de taquicardia.

A la exploración TA 190/110, bocio palpable grado III, adenopatías laterocervicales blandas de 1-2 cm en número de 4 y edemas en extremidades inferiores con fovea hasta muslo

En la analítica creatinina 0.6 mg/ml, albúmina 2.3 gr, proteínas totales 5.4gr, colesterol 189mg, triglicéridos 89 mg, proteinuria cuantificada en orina de 24h de 4.5 gr. a expensas de albúmina (90%). Perfil tiroideo con T4 8,8 y TSH suprimida "0", anticuerpos antitiroglobulina 601, ac antimicrosomales 1838, ac antimitocondriales negativos. Iones, calcio, transaminasas, LDH, virus B, C, inmunoglobulinas, complemento, ANA, ANCA negativos. El ecodoppler renal fue normal. Catecolaminas en sangre y orina normales. Biopsia de una adenopatía cervical inespecífica. Valorada por digestivo se realizó colonoscopia negativa para tumor y/o enfermedad inflamatoria

Biopsia renal: Tejido renal con 19 glomérulos, ninguno esclerosado. Presentan ligero engrosamiento difuso de paredes capilares con pequeños depósitos homogéneos fuchinófilos (Fig. 1) continuos y formación incipiente de spikes. Ligera hiper celularidad mesangial. Engrosamiento de paredes arteriales (Fig. 2) y arteriolas. Inmunofluorescencia: patrón capilar difuso granular fino y continuo con IgG++ (Fig. 3), C3++, C1q+. Diagnóstico: GN Membranosa I con arterio y arterioloesclerosis

La paciente es dada de alta con tratamiento con enalapril 20mg/12, losartan 50 mg/12h, tioridil 10 y sumial 10mg

En el seguimiento persiste síndrome nefrótico. Tras un control inicial aceptable hay mala respuesta de su hipertiroidismo a pesar del incremento paulatino del tirodril hasta 30mg. A los 6 meses ante una tercera recidiva con mala respuesta, intolerancia gástrica a la medicación y rechazo del tratamiento con yodo se decide tiroidectomía radical que se practica con éxito quedando la enferma en tratamiento sustitutivo con 100mg de Eutirox, se negativizan los anticuerpos antitiroglobulina, se controla la TA sin hipotensores y desaparece la proteinuria, situación que se mantiene 1 año después.

Discusión

La asociación de proteinuria con diversas enfermedades tiroideas autoinmunes se ha recogido en casos aislados (1,2,3) y en un estudio epidemiológico (4) se encuentra una incidencia del 29.8%, lo que sugiere una relación no fortuita. Se ha postulado la presencia de tiroglobulina y otros antígenos como causantes (1,2,3). Sin embargo el espectro de enfermedades glomerulares asociadas a enfermedad de Graves es amplio. Puede producirse de vasculitis MPO-ANCA por medicación antitiroidea (5), cambios mínimos (6) y la asociación con glomerulonefritis membranosa (7-12)

Nuestra paciente, presentaba una GN membranosa con síndrome nefrótico y rasgos en común con otros casos descritos: títulos altos de ac antitiroglobulina y cuadro de hipertiroidismo de difícil control (7-12). A nivel experimental se ha descrito la aparición de GNM tras inyecciones repetidas de tiroglobulina en ratones (1). Jordan (2) describe la presencia de inmunocomplejos circulantes tiroglobulina-antitiroglobulina en suero y en la biopsia renal de una niña con hipertiroidismo. La presencia de tiroglobulina en los inmunocomplejos la demuestra por tres métodos distintos. Sin embargo en el estudio epidemiológico de Weetman (4) no encuentra relación entre la presencia de ac antitiroglobulina y aparición de proteinuria. En la descripción de las biopsias, 5 casos han utilizado ac antitiroglobulina (2, 8,10, 11,12), 4 describen presencia de tiroglobulina en el glomérulo (2, 8,10, 11) mientras que el más reciente (12) no la encuentra. En nuestra paciente no pudo realizarse por no tener material.

La mayoría de los casos descritos no explican la evolución clínica post- biopsia, pero parece que el tratamiento de con éxito de la enfermedad de Graves resuelve el síndrome nefrótico en general de forma paralela a la desaparición de los anticuerpos antitiroglobulina (7, 8,10). Los dos únicos casos con seguimiento prolongado a más de 1 año con curación de la proteinuria son el nuestro y el de Horvath (8), los dos sometidos a tireidectomía total que precisaron posteriormente tratamiento tiroideo de remplazo.

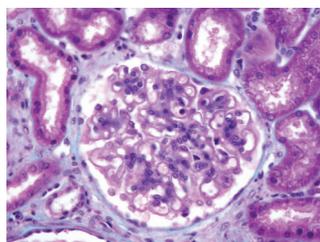


Figura 1

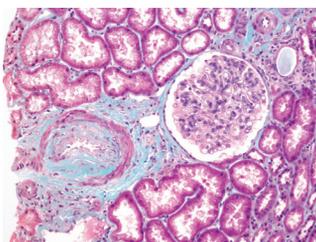


Figura 2

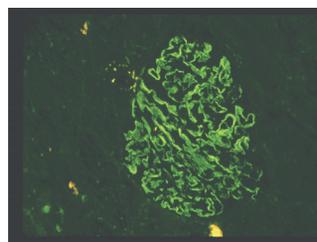


Figura 3

Figura 1: Masson GN membranosa, engrosamiento difuso de paredes capilares con pequeños depósitos homogéneos fuchinófilos

Figura 2: Engrosamiento de paredes arteriales

Figura 3: IF igG

CASOS 3

Bibliografía

- 1 Weigle WO, Nakamura RK: Perpetuation of autoimmune thyroiditis and production of secondary renal lesions following periodic injections of aqueous preparations of altered thyroglobulin. *Clin Exp Immunol* 1969;4:645-657
- 2 Jordan SC, Buckingham B, Sakai R, Olson D: Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Engl J Med* 1981;304:1212-1215
- 3 Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1205-11
- 4 Weetman AP, Tomlinson K, Amos N, Lazarus JH, Hall R, McGregor AM: Proteinuria in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol* 1985;109:341-347
- 5 Harper L, Chin L, Daykin J, Allahabadia A, Heward J, Gough C, et al. propylthiouracil and carbimazole associated antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:671-5.
- 6 Tanwani LK, Lohano V, Broadstone YL et al. Minimal change nephropathy and Graves' disease: report of a case and review of the literature. *Endocr Prat* 2002 8(1):40-3
- 7 Ploth DW, Fitz A, Schnetzler D, Seidenfeld J, Wilson CB: Thyroglobulin-anti-thyroglobulin immune complex glomerulonephritis complicating radioiodine therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 1978; 9:327-334.
- 8 Horvath F Jr, Teague P, Gaffney EF, Mars DR, Fuller TJ: Thyroid antigen associated immune complex glomerulonephritis in Graves' disease. *Am J Med* 1979; 67:901-904
- 9 Weetman AP, Pinching AJ, Pussel BA, Evans DJ, Sweny P, Rees AJ: Membranous glomerulonephritis and autoimmune thyroid disease. *Clin Nephrol* 1981;15:50-51
- 10 Weber JP Jr, Cawley JP: Membranous glomerulopathy: Thyroid antigen-antibody immune complex MGN. *JKansas Med Soc* 82:397-399, 1981
- 11 Sato Y, Sasaki M, Kan R, Osaku A, Koyama S, Shibayama S, Sato M, Narumiya K, Takagi T, Kojima M, et al. Thyroid antigen-mediated glomerulonephritis in Graves' disease. *Clin Nephrol*. 1989 ;31(1):49-52.
- 12 Becker BA, Fenves AZ, Breslau NA: Membranous glomerulonephritis associated with Graves' disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:369-373.

CASO 4

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN UN PACIENTE CON VASCULOPATÍA ARTERIAL, TROMBOSIS VENOSA RENAL Y GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

V. Ruiz¹, A. Raventós², C. Cabré¹, A. Elguezabal², R. Cervera³, A. Martínez Veja¹

Servicio de (1)Nefrología, Servicio de (2)Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. Tarragona. Servicio de (3)Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia: Verónica Ruiz García
Email: vruiz.hj23.ics@gencat.cat

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) se presenta de forma primaria o asociado a enfermedades autoinmunes, siendo el lupus eritematoso sistémico (LES) la más común. Las manifestaciones clínicas del SAF primario o secundario a LES son similares, y en ocasiones puede ser difícil la diferenciación entre estos dos procesos.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente de 44 años, con antecedentes de tabaquismo e hipertensión arterial. Consulta por dolor lumbar izquierdo, hematuria macroscópica, hipertensión, fiebre y edemas en extremidades inferiores.

En la exploración física destacaba TA 150/90 mmHg, FC 80 lpm, T^a 37,5°C, edemas maleolares bilaterales, abdomen discretamente doloroso a la palpación de hemiabdomen izquierdo, puño-percusión lumbar izquierda dolorosa. La ecografía abdominal evidenció aumento del tamaño del riñón izquierdo, sin dilatación de la vía urinaria ni litiasis y riñón derecho normal. El análisis urinario mostró proteinuria de 6 g/día y microhematuria. La analítica sanguínea mostró albúmina 2.3 g/dL, colesterol total 260 mg/dl, triglicéridos 250 mg/dl, creatinina de 1.4 mg/dl, ANA positivos 1/80, antiDNA negativos, IgG anticardiolipinas 79 GPL/ml. El resto del estudio inmunológico, la serología de virus B, C, VIH fueron normales o negativos. El angioTAC abdominal evidenció trombosis completa de la vena renal izquierda y estenosis preoclusiva de la arteria mesentérica superior y estenosis del 50% proximal de la arteria renal izquierda

Se realizó biopsia renal que mostró un promedio de 17 glomérulos por sección histológica con preservación de la estructura histológica normal. Al examen con tinción de plata-metenamina se observó fina vacuolización de las membranas basales de los capilares glomerulares y fina espiculación segmentaria en algunos glomérulos. No se identificaron lesiones proliferativas ni engrosamiento de las paredes capilares glomerulares. Intersticio renal sin alteraciones significativas, con una pequeña zona de fibrosis. Túbulo renales dentro de la normalidad y vasos sanguíneos sin lesiones.

Al estudio con IFD se evidenciaron depósitos granulares de C3 (+++) e Ig G (+++) así como de cadenas ligeras Kappa (+++) y lambda (+++) en las paredes de los capilares glomerulares en un patrón de distribución subepitelial sin que se objetivaran depósitos mesangiales ni subendoteliales. Los demás inmunoreactantes incluyendo el C1q fueron negativos.

Ante estos hallazgos se realizó el diagnóstico de glomerulonefritis membranosa

Se orientó el caso como SAF primario con afectación renal en forma de glomerulonefritis membranosa.

El paciente fue tratado con acenocumarol y un antihipertensivo y fue dado de alta para control ambulatorio. Estando con INR 2.89, a las dos semanas presentó un infarto agudo de miocardio anterior Killip I con arterias coronarias normales. El título de Ac Anticardiolipina IgG era > 120 GPL/mL. Se inició tratamiento con AAS y betabloqueantes y se mantuvo anticoagulación oral con INR entre 3 y 4, sin volver a presentar fenómenos trombóticos. A los seis meses del IAM, presentó hemorragia subaracnoidea derecha e intrahemisférica con hematoma subdural bilateral moderado, pancitopenia con trombopenia severa y manifestaciones graves de discrasia sanguínea, en forma de epistaxis, gingivorragia, hematomas espontáneos y hematoquecia, que requirió tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas, transfusión de plaquetas, suspensión de ACO y antiagregación, recuperándose sin secuelas. Una angiografía abdominal mostró trombosis completa de la arteria mesentérica superior y un aumento marcado de la estenosis de la arteria renal izquierda, con un riñón atrófico.

Posteriormente y, ante la persistencia del síndrome nefrótico, se realizó tratamiento con corticoides y azatioprina, presentando remisión completa. En la actualidad, se mantiene con tratamiento anticoagulante, presencia de anticuerpos anticardiolipina (ACA) IgG, funcionalismo renal normal y proteinuria negativa.

Discusión

Se trata de un paciente con SAF, con vasculopatía arterial, fenómenos trombóticos recurrentes y glomerulonefritis membranosa y se plantea el diagnóstico diferencial entre SAF primario o asociado a LES, con glomerulonefritis membranosa que podría estar relacionada con los dos procesos.

El SAF se caracteriza por la presencia de fenómenos trombóticos recurrentes (arteriales y/o venosos), abortos espontáneos y trombocitopenia, y su asociación con anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Es más frecuente en mujeres (80%) en edades entre 20 y 40 años. Puede ser primario o secundario, asociado a otras enfermedades autoinmunes (LES, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren primario). Cuando se asocia al LES, éste suele presentarse en edades más tardías y presentar mayor incidencia de fenómenos trombóticos y de afectación renal (especialmente estadios III y IV) (1-3)

En el SAF, las complicaciones renales trombóticas se dan en un 2.7%. No obstante, esta incidencia se infraestima porque predominan las manifestaciones extrarrenales del SAF y, raramente se realiza biopsia renal al ser frecuente la trombocitopenia y/o tratamiento anticoagulante. Sin embargo, en el SAF catastrófico, la afectación renal se da hasta en un 78% de los casos. (4-6)

Además de los fenómenos trombóticos, en el SAF es característica la afectación vascular, en la que se ha implicado a los aPL. Es conocido que los aPL se asocian a la presencia y desarrollo de arteriosclerosis precoz o acelerada, a través de fenómenos inmunológicos e inflamatorios, no solo contribuyendo a un estado de hipercoagulabilidad, sino por afectación de la pared vascular (1). Esta arteriosclerosis puede provocar lesiones estenóticas arteriales en diversos territorios y contribuir a la aparición y/o recurrencia de los episodios trombóticos. En el SAF, la estenosis de la arterial renal está presente en el 26% de los pacientes, mientras que solo se presenta en un

3% de la población general (6). En varios estudios recientes se destaca también la presencia de estenosis de la arteria celiaca. Otras manifestaciones clínicas de vasculopatía descritas en el SAF afectan a las válvulas cardíacas, las arterias coronarias y a las arterias cerebrales, provocando episodios isquémicos en dichos territorios. En el caso de nuestro paciente, llama la atención la rápida progresión en meses de la severa estenosis de la arteria mesentérica y la estenosis de la arteria renal.

La nefropatía más frecuentemente asociada al SAF es la microangiopatía trombótica (64%). Otras nefropatías descritas son la membranosa, cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, mesangial y extracapilar pauciinmune (8). En los casos de glomerulonefritis membranosa asociada a SAF primario, no queda claro si esta glomerulopatía está asociada al SAF, o se trata de procesos independientes. La descripción de nuevos casos entre ambos procesos de GN membranosa asociada a SAF sugiere que puede existir una relación entre ambos procesos (3).

La nefropatía membranosa en el LES aparece sólo en el 10-20% de los pacientes y puede presentarse sin otras manifestaciones de la enfermedad (antiDNA negativos, complemento normal). La diferenciación histológica de una membranosa idiopática y una lúpica puede ser difícil (9). Son sugerentes de la glomerulonefritis membranosa lúpica la aparición de depósitos de inmunocomplejos fuera de la región subepitelial (en localización mesangial y/o subendotelial) e inmunofluorescencia positiva para C1q (10).

El caso que presentamos podría corresponder a un SAF primario. Presenta ANA a títulos bajos, antiDNA negativo, complemento normal, ACA positivos y fenómenos trombóticos recurrentes, así como afectación vascular en forma de estenosis arteriales. Presenta una glomerulonefritis membranosa que, aunque no es la más característica, se ha descrito asociada a la enfermedad.

Por otro lado, podría tratarse de un caso de LES con nefropatía membranosa y SAF. Cumple con cuatro criterios de la ARA (ANA positivos, trombocitopenia, afectación renal y aPL) y presentó remisión completa de la glomerulonefritis membranosa con el tratamiento inmunosupresor.

En resumen, este caso demuestra las dificultades que plantea, en ocasiones, la diferenciación entre un SAF primario del SAF asociado a LES, y las implicaciones terapéuticas que ello puede comportar.

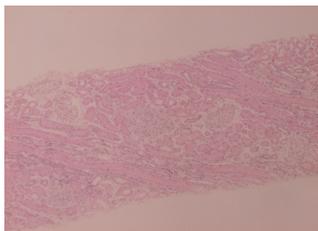


Figura 1

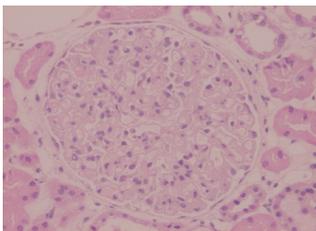


Figura 2

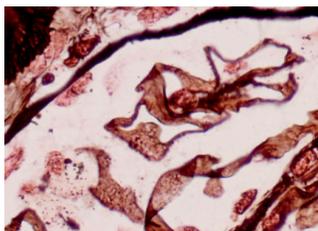


Figura 3

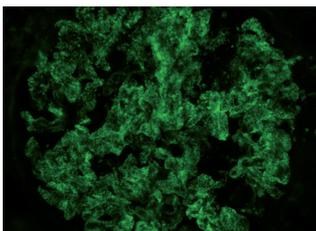


Figura 4

Figura 1: Parénquima renal con preservación de la estructura histológica (H-E x 40)

Figura 2: Glomérulos sin alteraciones histológicas significativas (H-E x 200)

Figura 3: Finas vacuolas y espículas de la membrana basal capilar (plata-metenamina x 1000)

Figura 4: Depósitos granulares subepiteliales (IFD Ig G x 200)

Bibliografía

- 1 Fischer MJ, Rauch J, Levine JS. The antiphospholipid syndrome. *Semin Nephrol* 2007; 27: 35-46.
- 2 Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Szegedi G, Shoenfeld Y and Kiss E. Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 324-328.
- 3 Daugas E, Nochy D, Huong DKT, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, Bariety J, Piette JC, Hill G. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42-52.
- 4 Imad Uthman, MD, MPH, and Munther Khamashta, MD, FRCP, PhD. Antiphospholipid Syndrome and the Kidneys. *Semin Arthritis Rheum* 35:360-367 © 2006 Elsevier Inc.
- 5 Fakhouri F, Noel LH, Zuber J, Beaufils H, Martínez F, Lebon P, et al. The expanding spectrum of renal diseases associated with antiphospholipid syndrom. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 1205-11.
- 6 Sangle SR, D'Cruz DP, Abbs IC, Khamashta MA, Hugues GR. Renal artery stenosis in hypertensive patients with antiphospholipid (Hugues) syndrome: outcome following anticoagulation. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 372-7.
- 7 Christodoulou C, Sangle S, and D'Cruz DP. Vasculopathy and arterial stenotic lesions in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2007; 46: 907-910.
- 8 Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grünfeld JP, Piette JC, Bariety J, Hill G. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 507-518.
- 9 Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. Prevalence, clinical associations and long-term outcome. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50, 8: 2569-2579.
- 10 Hill GS, Nochy D. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2461-2464.

CASO 5

EVOLUCIÓN DE GN MEMBRANOPROLIFERATIVA ASOCIADA A VHB

Marcia Gómez¹, Gema Fernández Juárez¹, Ana Tato¹, Elena Corchete¹, Vicente Barrio², Leonor Moreno³, Fernando Pinedo⁴, Rafael Hervás³

¹Unidad de Nefrología Hospital Universitario Alcorcón. ²Unidad de Nefrología. Hospital del Norte. ³Unidad de Infecciosas Hospital Universitario Alcorcón. ⁴Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Alcorcón

Correspondencia: Marcia Gómez
Email: marciagomez@hotmail.com

Introducción

La infección por virus hepatitis B (VHB) se asocia con una gran variedad de enfermedades renales entre ellas la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). El DNA y RNA del VHB se ha localizado en las células tubulares y glomerulares en pacientes afectados de este tipo de GN, sin embargo el mecanismo por el que estos ácidos nucleicos virales participan en el desarrollo de enfermedad renal no es conocido. Estudios observacionales no controlados sugieren que el tratamiento antiviral puede ser beneficioso en paciente con glomerulonefritis asociadas a VHB [1,2]

Exposición del caso

Varón de 52 años

ANTECEDENTES PERSONALES:

- ⌘ DM tipo 2. Retinopatía diabética.
- ⌘ HTA con cardiopatía hipertensiva. Insuficiencia mitral moderada.
- ⌘ FA/Flutter auricular paroxístico con ACO.

⌘ Infección crónica por VIH estadio C2 diagnosticada en septiembre de 2007, VIH subtipo B sensible a todos los fármacos antirretrovirales en el estudio de resistencias. (CD4 242 y CV-VIH 215.000) Nadir de CD4 de 209 en febrero de 2008. Inicia TARGA en enero de 2008 con ddl+LPV/R+T20 con excelente respuesta virológica (quedando indetectable al mes y medio de iniciado el tratamiento). No se pautaron 3TC o emtricitabina para reservar dichos fármacos en un futuro para el tratamiento de la hepatopatía crónica por virus B.

Infecciones oportunistas: neumonías bacterianas de repetición

⌘ Hepatopatía crónica por VHB. Biopsia hepática transyugular con resultado de hepatitis periportal P2L2F3 (Scheuer) y A2F2 (Metavir). GPT de 109 U/L, DNA-VHB de más de 100 millones UI/ml en marzo de 2008. Crioglobulinemia (+). Anemia hemolítica autoinmune que requirió tratamiento esteroideo.

En diciembre de 2007 ingresa en anasarca (Cr 1.4 mg/dl, urea 65 mg/dl, Albumina 2 g/dl, proteinuria 4.5 g/día), estudio inmunológico normal excepto crioglobulinas tipo III (criocrito 1.2%) e IgA e IgG elevada (policlonal). En este ingreso serología viral: HBsAg +. AntiHBc + AntiHBe + AC VHC negativo. Se inicia tratamiento antirretroviral: Enfuvirtida, Didanosina, Lopinavir y Ritonavir. Además Enalapril 10 mg/12hs como antiproteinúrico. En febrero/2008 se traslada a nuestra unidad para realización de Biopsia renal: cilindro renal con 9 glomérulos, esclerosis 1 (11%) y cambios en los restantes de nefropatía diabética, (glomeruloesclerosis diabética) nodular (Kimmelstiel-Wilson) con datos histológicos y patrón de IF sugestivos de glomerulonefritis membranoproliferativa (depósitos segmentarios y difusos, fundamentalmente mesangiales, ocasionalmente membranosos, de IgG, C3 y C1q (++)/+++), IgM (+/+++). Se realiza biopsia hepática transyugular con hepatitis periportal P2 I2 F3 (Scheuer), A2 F2 (Metavir). Durante el ingreso deterioro de la función renal (Cr 3.7 mg/dl, urea 187 mg/dl, Proteinuria 3 g/día). DNA-VHB >110 millones de UI/ML

Ante buena evolución de Carga Viral de VIH (CD4 538/mm³, CV 64 copias/ml) en julio de 2008 se decide cambiar tratamiento antirretroviral para tratar conjuntamente el VHB, se inicia Emcitravina, Tenofovir y se mantiene Lopinavir y Ritonavir con buena tolerancia. En el seguimiento posterior, paralelo al descenso de carga viral DNA-VHB (30.062 UI/ml), descenso progresivo de productos nitrogenados y de la proteinuria. Octubre/08: urea 64 mg/dl, Cr 1.58 mg/dl, Albúmina 3,5 g/dl, proteinuria 1.6 g/día. VIH carga viral indetectable, CD4 447/mm³. Enero/09: urea 82 mg/dl, Cr 1.76 mg/dl, Albúmina 3.3 g/dl, Proteínas/Cr 0.75 mg/dl Pendientestest de DNA viral.

Discusión

El depósito de inmunocomplejos circulantes en el mesangio y el espacio subendotelial caracteriza la GN membranoproliferativa. El depósito tanto de HBsAg como HBeAg están implicados en esta enfermedad, pero el rol exacto que desempeñan es aún incierto. Confirmar el papel etiológico del virus de la hepatitis B es dificultoso aún así el diagnóstico puede establecerse basándose en el estudio de la replicación viral, la biopsia renal y los datos clínicos.

Los criterios actuales para iniciar tratamiento antiviral frente al VHB son la presencia de elevados niveles séricos de DNA viral, GPT elevada (> 2 veces valor normal) y evidencia histológica o clínica de enfermedad hepática. Pacientes con niveles séricos de DNA-VHB > 10(5) copias/ml (> 20.000 UI/ml) deben ser considerados para el tratamiento especialmente si se demuestra afectación significativa en la biopsia hepática. Es posible que en pacientes con patología renal presumiblemente asociada a VHB (GNMP) la presencia de replicación viral (DNA positivo a título alto) sea condición suficiente para plantear inicio de tratamiento antiviral [3,4]

El tratamiento óptimo de elección y la duración del mismo no esta claro. Sin embargo un tratamiento prolongado (varios años o más) es requerido en la mayor parte de las ocasiones. La mayor experiencia en GNMP asociada a VHB corresponde a la lamivudina, sin embargo tiene una enorme desventaja: el alto riesgo de resistencia con su uso prolongado. El entecavir es probablemente la mejor opción, particularmente si se espera que la duración del tratamiento sea prolongada (ej. pacientes HBeAg negativo). Finalmente, el Adenofovir es potencialmente nefrotóxico y no debería ser usado en paciente pacientes con deterioro de función renal. Algunos pacientes que prefieren una pauta más corta de tratamiento y pueden tolerar los efectos secundarios pueden ser tratados con interferón pegilado.

En los pacientes con co-infección VIH/VHB la supresión/disminución de la replicación del DNA-VHB puede ser más dificultosa, sobretodo si los niveles iniciales de viremia de VIH son altos. Se recomienda tratamiento antirretrovial previo (ARV) que disminuya la carga viral (VIH) y posteriormente iniciar tratamiento frente al VHB.

Para pacientes quienes no han sido tratados con lamivudina y que tienen viremia por VHB detectable y carga viral indetectable para VIH las opciones incluyen:

1. El uso de emtricitabina y tenofovir en formulación única (Truvada®)
2. Uso de lamivudina (300 mg/día) y tenofovir (300 mg/día)

En cualquiera de las dos pautas de tratamiento debe asociarse un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o un inhibidor de la proteasa en pacientes candidatos a TARGA, como tratamiento continuado de la infección por VIH.

La lamivudina (3TC): ha demostrado eficacia en infección por VHB tanto en pacientes HBeAg negativos como positivos y es bien tolerada. Dosis habitual es de 150 mg 2 veces al día. Su gran inconveniente es su alta tasa de resistencias, más común en pacientes coinfectados VIH/VHB que en pacientes con infección VHB aislada. La emtricitabina (FTC): es también activa contra VHB y es bien tolerada. Finalmente el tenofovir: posee actividad contra ambos virus, incluso en virus resistentes a lamivudina.

El objetivo primario del tratamiento incluye la seroconversión del Ag VHB_e, disminución de la replicación viral, mejorar la histología hepática y retrasar la progresión de enfermedad renal. La seroconversión del HBeAg se asocia a disminución de carga viral en la mayor parte de los casos. [5,6,7,8,9]

En el que caso que presentamos se inició tratamiento antirretroviral con Enfuvirtida, Didanosina, Lopinavir y Ritonavir. Tras 1.5 meses la carga viral de VIH fue indetectable y se decidió modificar la pauta antiviral, utilizando fármacos con actividad combinada frente a VIH y VHB, según las recomendaciones arriba expuestas.

En los primeros meses de seguimiento, a pesar de haber controlado la TA y haber asociado IECA, la función renal y la proteinuria se mantuvieron estables. No fue hasta unas semanas más tarde de haber iniciado el tratamiento viral frente a VHB cuando se observó el descenso de proteinuria y productos nitrogenados hasta situación actual.

En resumen, aunque no conocemos por completo la secuencia etiopatogénica por la que el VHB produce daño renal, en este caso en forma de GN membranoproliferativa, existen pocas dudas sobre la conveniencia de iniciar tratamiento antiviral como la medida terapéutica más eficaz. La aparición en los últimos años de fármacos con buena eficacia frente al virus y que pueden administrarse en pacientes con enfermedad renal crónica de distintos grados ha abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de estas entidades.

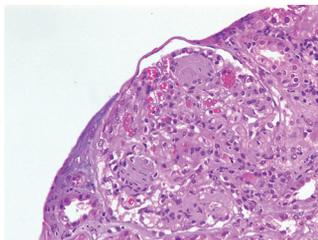


Figura 1

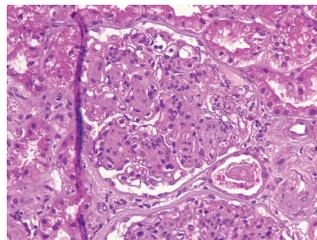


Figura 2

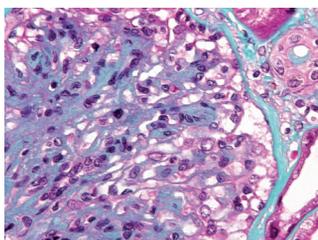


Figura 3

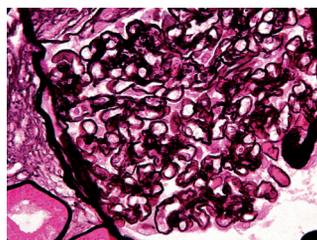


Figura 4

	Diciembre 2007	Febrero 2008	Marzo 2008	Julio 2008	Octubre 2008
CD4	242/mm ³			538/mm ³	447/mm ³
CV VIH	215.000 copias/ml			64.46 copias/ml	indetectable
DNA VHB (UI/ml)			> 110.000.000		30.062
Urea (mg/dl)	65	147	177	77	64
Cr (mg/dl)	1.4	2.04	3.25	1.54	1.58
Albúmina (g/dl)	2	2.7	2.2	2.6	3.5
Proteinuria	4.5 g/día		3 g/día		1.6 g/día

Bibliografía

- 1 Gish, RG, Trinh, H, Leung, N, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: A two-year study. *J Hepatol* 2005; 43:60.
- 2 Lim, SG, Ng, TM, Kung, N, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern med* 2006; 166:49.
- 3 Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council, December 1, 2007. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
- 4 Puoti, M, Airoidi, M, Bruno, R, et al. Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev* 2002; 4:27.
- 5 Snow, A, Harris, J, Borroto-Esoda, K, et al. Emtricitabine therapy for hepatitis infection in HIV+ patients co-infected with hepatitis B virus: efficacy and genotypic findings in antiretroviral treatment-naive patients. Presented at the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA Abstract #836.
- 6 Saag, MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2006; 42:126.
- 7 Nunez, M, Puoti, M, Camino, N, Soriano, V. Treatment of chronic hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: present and future. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1678.
- 8 Benhamou, Y. Antiretroviral therapy and HIV/hepatitis B virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 2:S98.
- 9 Soriano, V, Puoti, M, Bonacini, M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005; 19:221.

CASO 6

SÍNDROME ANTI-FOSFOLÍPIDO ASOCIADO A NEFROPATÍA POR VIH

Jesús Delgado Domínguez-Palacios, Paula García Ledesma, Jose Carlos Plaza Hernández¹, Isabel Úbeda Aranda, Julia Blanco González¹, Jorge Vergas², Pablo Naranjo Gómez, Alberto Barrientos Guzmán

Servicios de Nefrología, (1)Anatomía patológica y (2)Medicina Interna. Hospital Clínico san Carlos. Madrid.

Correspondencia: Jesús Delgado Domínguez-Palacios
Email: jdelgadodominguez@gmail.com.

Introducción

Presentamos el caso de una paciente con infección por VIH que desarrolla la nefropatía asociada clásicamente al mismo. En ese contexto se detectan hallazgos anatomopatológicos e inmunológicos de un probable síndrome anti-fosfolípido.

Exposición del caso

La paciente es una mujer de 34 años con infección por VIH conocida desde los 17 años, transmitida por vía sexual. Actualmente se encuentra en categoría C3, y posee un Nadir de CD4 de 5 células/ml. Ha presentado múltiples infecciones oportunistas: Leishmaniasis visceral en el 2000, tuberculosis pulmonar en el 2003, neumonías bacterianas de repetición (2007), neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*, colitis por CMV, candidiasis esofágica y posteriormente orofaríngea resistente a azoles y una probable infección por MAI.

Desde el diagnóstico ha seguido múltiples pautas de tratamiento antirretroviral con fracaso virológico en relación a mala tolerancia y muy mala adherencia al tratamiento (ha recibido AZT-3TC-ddC-d4T-ABC-TDF-EFV-IDV-LPV-ATV-TPV-T-20). En el estudio genómico presentó mutaciones de resistencia a la transcriptasa inversa y a la proteasa. En la actualidad está tratada con 3TC/DRVr/RAL/ETV presentando una carga viral de 1.595.000 y una cifra de CD4 de 28 (2%).

A partir de junio de 2007 comienza a detectarse proteinuria, mínima microhematuria y algún cilindro hialino-granuloso en el sedimento de orina, con función renal conservada. Continuó con crecimiento progresivo de la proteinuria sin detección de rasgos nefríticos en ningún momento. En noviembre de 2007 se produjo un deterioro de la función renal, coincidiendo con el tratamiento con Anfotericina B liposomal y Tenofovir, que revirtió tras la retirada de los mismos.

6

O

S

A

C

En junio de 2008 ingresó por un cuadro de insuficiencia cardiaca aguda de etiología no filiada (3) con disfunción ventricular severa (el ecocardio mostraba VI dilatado e hipocinético con una FE del 27%). Mediante RM se descartó hemocromatosis cardiaca (paciente politransfundida). Paralelamente se detectó síndrome nefrótico sin alteraciones del sedimento con deterioro de función renal (creatinina de hasta 3.25).

En ese momento presentaba en el estudio inmunológico Ac anti-cardiolipina IgG + e hipocomplementemia (C3 53.5 mg/dl, C4 11 mg/dl).

Se realizó biopsia renal que, por su tamaño, se incluyó en parafina; no se realizaron estudios de inmunofluorescencia ni microscopía electrónica.

Se observaron lesiones glomerulares y tubulares compatibles con Nefropatía asociada a VIH (figura 1). Dos glomérulos mostraban solidificación del penacho con un material fibrilar que ocupaba las luces de los capilares y englobaba fragmentos de hematíes, de difícil interpretación morfológica (figura 2). En otros glomérulos se observaron lesiones de mesangiolisis. Las lesiones arteriales observadas son sugerentes de una microangiopatía trombótica evolucionada (figura 3). Este hallazgo histológico se correlacionaba con los resultados inmunológicos descritos y una plaquetopenia de hasta 116.000/ul (aunque ya la había presentado anteriormente de manera intermitente) diagnosticándose síndrome antifosfolípido.

La paciente se fue de alta tratada con IECA y ARA II y ha comenzado seguimiento en nuestras consultas manteniendo cifras de creatinina en torno a 2.1 mg/dl, un MDRD de 32 ml/min y proteinuria de 1 gr/ 24h. Precisa también tratamiento con eritropoyetina.

Discusión

Se trata de un caso de enfermedad por VIH con un síndrome nefrótico y deterioro de la función renal. En la biopsia encontramos no sólo la nefropatía clásica del VIH que justificaría el cuadro, sino también una microangiopatía trombótica (MAT) evolucionada de la cual se podría discutir su origen y su significado clínico.

Está descrita la asociación de la MAT con el VIH, sobre todo en estadíos avanzados de la enfermedad (4). En nuestro caso, no hemos tenido ninguna evidencia clínica que nos detectara la presencia de MAT; ha presentado plaquetopenia oscilante de forma continuada, asociada a pancitopenia. La patogenia se basa en el daño endotelial, responsable de la activación plaquetaria y los depósitos microvasculares. Este daño es consecuencia de los efectos citopáticos del propio virus junto a factores sobreañadidos como malignidad, fármacos o agentes infecciosos (5).

También hay una asociación entre VIH y la positividad de anticuerpos antifosfolípido (aFL) (7): en este caso el daño endotelial y la apoptosis estarían mediadas en parte por alteraciones funcionales y estructurales de las mitocondrias: sus fosfolípidos actuarían como antígenos induciendo la respuesta humoral inmune. Hay controversia acerca de la correlación entre la severidad de la enfermedad por VIH y los anticuerpos antifosfolípido. En fases avanzadas de la enfermedad parece detectarse una reducción significativa de los aFL que contrasta con la elevación persistente de linfocitos B CD5, los cuales pueden tener un rol importante en el desarrollo de fenómenos autoinmunes (10). Además, en el mismo estudio, la historia de eventos tromboembólicos no se ve acompañada de títulos elevados de aFL.

Por el contrario, se ha descrito asociación en pacientes VIH de defectos en la perfusión cerebral (detectadas con SPECT) con la presencia de aFL, sugiriendo un posible mecanismo autoinmune en la patogenia de estas alteraciones (11). Esto nos haría pensar que el hallazgo de aFL en estos pacientes puede tener un significado clínico, precisando de más estudios para evaluarlo.

En nuestro caso, es posible que los anticuerpos anti-cardiolipina tengan una significación en la afectación renal tanto clínica como histológica. Sería planteable determinar si estamos ante un síndrome anti-fosfolípido completo en una paciente VIH, y por tanto si habría que manejarlo como tal.

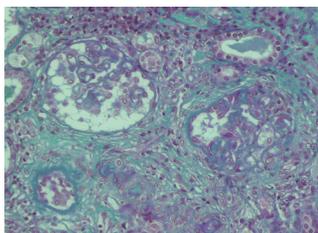


Figura 1

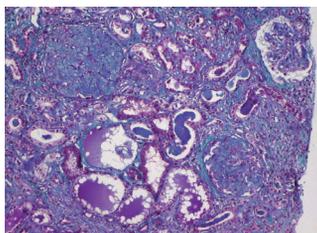


Figura 2

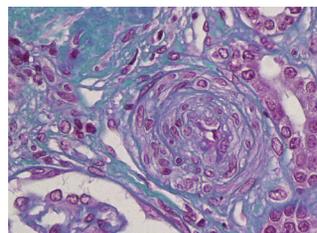


Figura 3

Bibliografía

- 1 Reidy K., Kaskel F. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:350-354.
- 2 Albaqumi M., Barisoni L. Current Views on Collapsing Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1276-1281.
- 3 Miller R.F., Gilson R., Hage C. et al. HIV-associated dilated cardiomyopathy. *Genitourin Med* 1991; 67:453-459.
- 4 Long Zheng W., Evan Sadler J. Pathogenesis of Thrombotic Microangiopathies. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3:249-277.
- 5 Ahmed S., Siddiqui R., Siddiqui A., et al. HIV associated thrombotic microangiopathy. *Postgrad Med J.* 2002; 78(923): 520-524.
- 6 Segerer S., Eitner F., Cui Y., et al. Cellular Injury Associated with Renal Thrombotic Microangiopathy in Human Immunodeficiency Virus- Infected Macaques. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:370-378.
- 7 Shoenfeld Y, Blank M., Cervera R. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:2-6.
- 8 Guglielmone H., Vitozzi S., Elbarcha O., Fernández E. Cofactor dependence and isotype distribution of anticardiolipin antibodies in viral infections. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:500-504.
- 9 Loizou S., Singh S, Wypkema E, Asherson R.A. Anticardiolipin, antibeta2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1106-1111.
- 10 Grünewald T., Burmester G.-R., Schüler-Maué W. et al. Anti-phospholipid antibodies and CD5+ B cells in HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1999; 115:464-471.
- 11 Rubbert A., Bock E., Schwab J. et al. Anticardiolipin antibodies in HIV infection: association with cerebral perfusion defects as detected by 99Tc-HMPAO SPECT. *Clin Exp Immunol* 1994; 98:361-368.

CASO 7

HIPERTENSIÓN MALIGNA EN PACIENTE VIH+, ASOCIADA A GLOMERULOPATÍA COLAPSANTE

Jorge Iván Caballero¹, Franklin Idrovo², Ignacio A. Bengoa¹, Ana Huerta¹, Miguel Ángel Martínez², Enrique Morales¹, Elena Gutiérrez Solís¹, Manuel Praga¹

(1)Servicio de Nefrología. (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Correspondencia: Jorge Iván Caballero Osorio

Email: jorvanco@hotmail.com

Introducción

La afectación renal está desarrollando una prevalencia cada vez más alta en los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); el daño renal puede presentarse como enfermedad aguda o crónica, y puede ser causado directo o indirectamente por el propio VIH y/o los efectos relacionados con los fármacos antivirales que pueden ser nefrotóxicos o provocar cambios en la función renal induciendo alteraciones metabólicas, vasculopatía y daño renal.

Exposición del Caso

Varón de 40 años, ex ADVP, con infección por VIH, estadio C3 (Muguet, Candidemia sistémica con osteocondritis y coriorretinitis); en tratamiento antirretroviral desde hace 4 años, con carga viral indetectable, y CD4 de 346 células/ul. Infección por VHC genotipo 1 con carga viral de 150.000 copias, con transaminasas normales.

Remitido a Urgencias por edemas en MMII de un mes de evolución, con astenia progresiva. Disminución de la agudeza visual y cefalea de predominio occipital. No fiebre, ni datos de infección, ni toma de antiinflamatorios ni ningún otro fármaco. No disminución de la diuresis.

La exploración física: TA: 200/113; pulso 66 lpm; T:36,6°C. Consciente y orientado. No ingurgitación yugular. AC y AP normales. Abdomen: destacaba hepatomegalia no dolorosa. Edemas de MMII hasta las rodillas, pulsos pedios presentes. Fondo de ojo: papilas con bordes ligeramente borrados y alguna hemorragia en astilla peripapilar.

Exploraciones complementarias: Hb 10,3g/dl, Hcto 29,9%. Leucocitos 4320/ml (fórmula normal). Plaquetas 136000/ml. FSP: No esquistocitos. Bioquímica: Creatinina 2,95mg/dl (Creatinina un año antes: 0,97mg/dl), Ca 9mg/dl, P 5,2mg/dl, Úrico 9,7mg/dl. Proteínas totales 5,6g/dl. Albúmina 2,9g/dl, Na 140mEq/l, K 4,96mEq/l. Glucosa 94mg/dl, Perfil hepático normal, LDH 181UI/L. Colesterol 218, Triglicéridos 91. Poblaciones linfocitarias: Linfocitos totales: 1728, CD3: 88; CD4: 346. ANA, C-ANCA, P-ANCA y ANCA atípico: Negativos. Inmunofijación en suero: IgG, IgA, IgM, KAPPA y LAMBDA normal, con cuantificación normal. Título de Ac anticardiolipina: Normal. Carga RNA-VHC: 5400 UI/ml; VIH carga viral 403 c/ml.

Orina elemental: Destacaba Proteínas 400mg/dl. **Sedimento:** Incontables hematíes, leucocitos 3-4/campo, cilindros hialinos.

Rx de tórax: Normal. **Ecografía abdominal:** Riñones de tamaño y morfología normal con pérdida de la diferenciación corticomedular. No dilatación de la vía excretora.

Biopsia renal: 18 glomérulos, 15 están esclerosados y, 3 con alteraciones en el ovillo con retracción e imágenes de doble contorno, por engrosamiento irregular parietal (Figura 1) y presencia de podocitos hiperplásicos e hipertróficos que forman ocasionalmente imágenes de semiluna. Los túbulos muestran atrofia con distribución irregular así como presencia de zonas con necrosis tubular aguda; hay cilindros hialinos y hemáticos. El intersticio presenta fibrosis e inflamación crónica con distribución algo irregular. En los vasos hay intensas lesiones de engrosamiento parietal, con notable reducción de la luz, presencia de fibrina en la pared, así como varios trombos que ocluyen totalmente su luz (figura 2).

Con el diagnóstico de glomerulopatía colapsante asociada a VIH, y pese a lo avanzado de las lesiones renales, se decide iniciar tratamiento con IECA a dosis altas, para intentar controlar la presión arterial y retrasar la progresión de su insuficiencia renal.

El paciente continuó perdiendo función renal. El control de la presión arterial fue muy difícil, siendo necesario aumentar el tipo y la dosis de los fármacos antihipertensivos. Tras cinco meses de seguimiento, evoluciona con insuficiencia renal avanzada, edema progresivo de miembros inferiores, alteraciones metabólicas y sintomatología urémica evidente, iniciando hemodiálisis.

Discusión

El fracaso renal agudo es frecuente en los pacientes infectados por el VIH, y está asociado con los estados avanzados de la infección por el VIH (CD4 <200 cel/mm³, y niveles RNA-VIH >10.000copias/ml), coinfección por el virus de la hepatitis C, y el tratamiento antirretroviral[1].

La enfermedad renal crónica puede ser causada por múltiples mecanismos fisiopatológicos, provocando la nefropatía asociada al VIH (una forma de glomeruloesclerosis focal colapsante), microangiopatía trombótica, y varias formas de glomerulonefritis por complejos inmunes.

En el estudio publicado por E. Morales et al.[2] describen la presentación clínica de la glomerulopatía asociada al VIH, siendo de carácter explosiva y agresiva, con hematuria macroscópica, proteinuria masiva y deterioro de la función renal al momento del debut. En este estudio, se describe la presencia de la hipertensión maligna como una de las manifestaciones clínicas de estos pacientes, no descrita en estudios previos. La asociación con la hipertensión maligna fue especialmente llamativa en el caso de la GN mesangial IgA, aunque se presentó en todas las glomerulopatías, incluida la colapsante, en donde es infrecuente la presencia de HTA.

La nefropatía colapsante asociada al VIH se presenta con elevación de la creatinina y proteinuria de grado variable; pudiendo el edema y la hipertensión estar ausentes. Berliner et al.[3] describen en su estudio, un 43% de pacientes con nefropatía colapsante que no se encontraron hipertensos.

Los pacientes con infección VIH presentan anticuerpos anticardiolipina en un porcentaje más elevado que la población general, algunos estudios han descrito su presencia hasta en un 65% de estos pacientes. Estos anticuerpos, asociados o no a un síndrome antifosfolípido, podrían guardar relación con la presencia de hipertensión maligna, a través de un mecanismo de daño endotelial generalizado[4]. Es importante la determinación de

los Ac anticardiolipina en estos pacientes, por sus probables implicaciones preventivas, pronósticas y terapéuticas.

La microalbuminuria es frecuente en pacientes hipertensos, mientras que la proteinuria masiva es menos común; y tomando en cuenta que, varias enfermedades glomerulares se presentan con especial frecuencia en los pacientes con infección VIH, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda la estimación del filtrado glomerular y la detección de proteinuria como métodos de búsqueda de afectación renal en los pacientes VIH[5].

La nefropatía colapsante asociada al VIH se caracteriza histológicamente por esclerosis colapsante como resultado de la proliferación de los podocitos, dilatación tubular con atrofia epitelial y, edema e inflamación intersticial[6].

En cuanto al tratamiento de la nefropatía colapsante, varios análisis retrospectivos han evaluado los beneficios clínicos de la terapia que incluye el uso de corticoides, IECAS/ARA II, y tratamiento antirretroviral intensivo.

Los IECA / ARA II han demostrado disminuir la proteinuria y la evolución a la insuficiencia renal, estando indicado en todos los tipos de glomerulopatía asociada al VIH, incluida la colapsante, no solo por su ya reconocido efecto antiproteinúrico y nefroprotector, también, si tenemos en cuenta que las proteasas del VIH pueden afectar la cascada renina-angiotensina, y que los niveles séricos de la enzima convertidora del angiotensinógeno se encuentran elevados en estos pacientes[7].

La afectación renal por el virus de la hepatitis C puede estar presente en los casos de coinfección VIH-VHC. Bajo el concepto de que la infección por el VHC puede determinar la presencia de afectación renal por sí misma, se considera obligatorio el plantear el tratamiento para el VHC en los pacientes coinfectados con el VIH.

Las infecciones por el VHC genotipo 1, deberían ser tratadas con una combinación de interferón alfa y ribavirina durante 48 semanas. Esta terapia combinada ha permitido una tasa respuesta mantenida del 40 – 50%[8].

Creemos que la hipertensión maligna en los pacientes infectados con el VIH con afectación glomerular, es particularmente importante por su frecuencia y por sus importantes implicaciones sobre la supervivencia renal. Así mismo, la detección temprana, el adecuado tratamiento de la hipertensión y el enfoque terapéutico de la glomerulopatía subyacente, serían los pilares fundamentales, que permitan mejorar la calidad y expectativa de vida de estos pacientes.

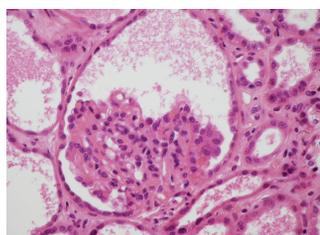


Figura 1

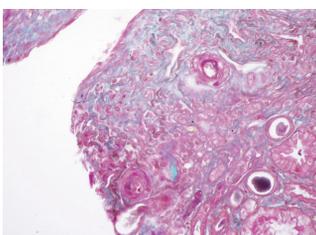


Figura 2

Bibliografía

- 1 Röling J, Schmid H, Fischereeder M et al. "HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy". *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 42, no. 10: 1488-1495.
- 2 Morales E, Gutierrez-Solis E, Gutierrez E et al. "Malignant hypertension in HIV-associated glomerulonephritis". *Nephrol. Dial. Transplant*. December 2008; 23: 3901 - 3907.
- 3 Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, et al. "Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy". *Am J Nephrol*. 2008 Jan 4; 28 (3): 478-86.
- 4 Coll Daroca J, Gutiérrez-Cebollada J, Yazbeck H et al. "Anticardiolipin antibodies and acquired immunodeficiency syndrome: prognostic marker or association with infection?" *Infection*. 1992. 200: 140-142.
- 5 Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. "Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America". *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 1; 40 (11): 1559-85.
- 6 Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, and Atta MG. "Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management". 2008. *Drugs* 68, no. 7: 963-980.
- 7 Jung O, Bickel M, Ditting T et al. "Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity". *Nephrol. Dial. Transplant*. Sep 2004; 19: 2250 - 2258.
- 8 Ahmed MS et al. "Rapidly deteriorating renal function with membranoproliferative glomerulonephritis Type 1 associated with hepatitis C treated successfully with steroids and antiviral therapy: a case report and review of literature." *Clinical Nephrology* 69, no. 4 (April 2008): 298-301.

CASO 8

AMILOIDOSIS SECUNDARIA EN PACIENTE JOVEN

Begoña Rincón Ruiz¹, Fernando Tornero Molina³, Javier Usón Carrasco¹, Jose Esteban Ruiz Laiglesia¹, M^a Prado Sierra Bermejo¹, Carmen Hernaiz Valencia¹, Ana Saiz Gonzalez²

(1)Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.(3)Servicio de Nefrología. Hospital del Sureste. Madrid.

Correspondencia: Begoña Rincón Ruiz
Email: brincon@sescam.jccm.es

La amiloidosis renal secundaria como causa de síndrome nefrótico en pacientes asintomáticos constituye un reto diagnóstico y terapéutico hasta el diagnóstico de la enfermedad de base (1 y 2). Describimos un caso de síndrome nefrótico secundario a amiloidosis AA que tras casi tres años de seguimiento debuta con cuadro de abdomen agudo y fiebre.

Paciente de 36 años que acude a la consulta por proteinuria y microhematuria en el seno de estudio familiar de microhematuria. No presentaba antecedente patológico alguno salvo psoriasis cutánea. Ante los hallazgos de síndrome nefrótico con función renal normal y la ausencia de alteraciones en el estudio inmunológico de laboratorio se realizó biopsia renal (Figura 1) con el siguiente resultado: Todos los glomérulos presentan como alteración el depósito de un material acelular PAS + que se tiñe con Rojo Congo y muestra birrefringencia con la luz polarizada. Este material también se observa en las paredes de los vasos de pequeño calibre. Ausencia de alteraciones intersticiotubulares. El estudio por inmunofluorescencia directa mostró depósitos de IgG e Ig A. El estudio inmunohistoquímico fue de amiloidosis AA. No se encontró enfermedad primaria y se inició tratamiento con colchicina a dosis de 1.5 mg/día con solo discreta disminución de la proteinuria. Tras dos años de seguimiento el paciente ingresa con fiebre, cuadro de abdomen agudo y deterioro de la función renal hasta creatinina de 5 mg/dl; realizándose nueva biopsia renal con resultados similares a la previa (Figura 2). A su vez se realizó estudio genético familiar que mostró la presencia de una mutación en el gen de la manostrina (MEF) E148, siendo genotipo SAA α/α . Con el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar se inicia tratamiento con bloqueo de TNF α mediante etanercept a dosis de 25 mg/sc dos veces por semana, añadido al previo con colchicina y ARA II con desaparición del síndrome nefrótico y mejoría de la función renal (Cr de 2 mg/dl).

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva que se manifiesta en la primera o segunda década de la vida (90%) (3). A veces la amiloidosis con afectación renal es la primera manifestación de la enfermedad. En algunos casos no se logra una buena respuesta a la colchicina (4) y como en este caso pueden añadirse fármacos como etanercept, talidomida, infliximab, anakinra, etc.(5) con buena respuesta.

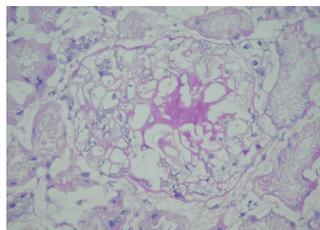


Figura 1

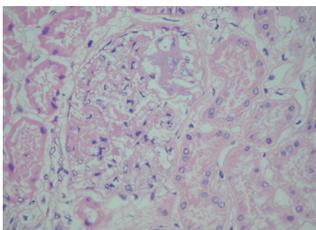


Figura 2

Bibliografía

- 1 Dember LM. Amyloidosis associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3458
- 2 Sohar E, Gafni J, Pras M. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43:227.
- 3 Kastner Daniel L. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill, 2008 (17 th Edition). Familial Mediterranean fever. Part 14. Section 2. 323-324.
- 4 Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351:659
- 5 Seyahi E, Ozdogan H, CeliK S. Threatmet options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercep as adjunctive agents, *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: S99.

CASO 9

SÍNDROME NEFRÓTICO SECUNDARIO A AMILOIDOSIS AA EN PACIENTE DE 14 AÑOS, DIAGNOSTICADA DE ARTRITIS SISTÉMICA IDIOPÁTICA JUVENIL. REMISIÓN TRAS TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB

Miguel De La Torre, Luis Arboleya¹, Jesús Pinto², Javier Guerediaga, Julio Velasco²

Sección de Nefrología, (1)Reumatología, Servicio de (2)Anatomía Patológica, Hospital San Agustín. Avilés. Asturias

Correspondencia: Miguel de la Torre

Email: mdtorre@senefro.org

Introducción

Los procesos crónicos inflamatorios como el caso que describimos presentan un reto terapéutico. Por lo general son pacientes poli-medicados, en ocasiones con inmunosupresores y por tanto sometidos a graves efectos secundarios. El problema se agrava cuando a pesar de esta terapia el proceso inflamatorio continúa y se asiste a una de las complicaciones más temidas, como es la amiloidosis. Si además ambos factores convergen en la infancia el cuadro es dramático. Hasta hace poco tiempo el pronóstico de estos pacientes era infausto, sin embargo con el advenimiento de nuevos fármacos basados en un mecanismo de acción más específico se vislumbran estrategias más efectivas.

Caso

Paciente de 14 años diagnosticada de artritis idiopática juvenil (AIJ) que debuta a los 18 meses de edad, es ingresada en Nefrología por síndrome nefrótico. Ya desde un inicio, habían sido muy escasas las fases de remisión de la enfermedad. Valorada en distintos centros había seguido numerosos tratamientos: sales de oro, etarnecept (anti-TNF), anakinra (Antg-RecpIL-1), adalimumab (Anti-TNF humanizado), también GH por trastorno del crecimiento, siendo preciso el uso continuado de esteroides y AINEs. En la actualidad seguía tratamiento con metrotexate, Zamene, infliximab (Anti-TNF quimérico) y AINEs. Al ingreso: paciente con los estigmas propios del uso prologado de esteroides, retraso estatural, auscultación cardio-pulmonar normal, edemas generalizados más evidentes en zonas declives y sinovitis de ambas muñecas. La analítica mostró: Hemograma con ligera leucocitosis, trombocitosis (605000/L), Hemoglobina y coagulación normal con aumento de fibrinógeno. Urea 39 mg/dL, Crp 0.85 mg/dL, iones normales, Colesterol 282 mg/dL Triglicéridos 156 mg/dL, Proteínas totales 5.45 g/dL, Albúmina 2.45 g/dL. PCR 1.83 mg/dL. Proteinuria 7.5 (mg/mg). Sedimento urinario: densidad 1009, pH 6.5, proteínas +++++, 5-10 L/C y 1-4 H/C sin presencia de cilindros. El estudio inmunológico no evidenció alteraciones (ANA, ADNA, ANCA, FR, C3-C4) excepto ligera disminución de IgG. La ecografía renal mostró unos riñones de tamaño normal con ligera disminución de la diferenciación córtico-medular.

Revisando la analítica previa, la paciente, 2 años antes tenía ausencia de proteinuria y las proteínas en sangre eran normales. En posteriores revisiones, en otros centros, el sedimento urinario nunca fue solicitado. Seis meses antes de la valoración nefrológica, ya se constata 3 cruces en el dipstick de orina, con proteínas plasmáticas normales que pocos meses después descienden a los valores arriba indicados siendo este el momento de solicitud de consulta.

Ante esta situación clínica, se decidió realizar biopsia renal: Se obtuvieron 3 glomérulos de los cuales uno estaba totalmente esclerosado, apreciándose en los otros dos, material eosinófilo amorfo que ocupaba la casi totalidad del área glomerular. La tinción fue positiva para amiloide con la técnica rojo congo, con birrefringencia verde manzana con luz polarizada, tanto en glomérulos como en el intersticio y los vasos. La inmunofluorescencia fue negativa y el estudio inmunohistoquímico fue positivo para amiloide AA. Fig.1,2 y 3

Dada la situación de deterioro del estado general, ahora agravado por el síndrome nefrótico secundario a amiloidosis, se optó por iniciar tratamiento con tocilizumab, administrado mensualmente. La respuesta fue sorprendente con resolución temprana y completa del síndrome nefrótico y de la clínica de su AIJ. Además, se pudieron retirar todos los fármacos que venía tomando, estando en la actualidad asintomática y únicamente con dosis bajas de Zamene[®] 6 mg/48h.

Discusión

La artritis idiopática juvenil es una forma heterogénea de artritis que se presenta en la infancia. Representa un 10-20% de todas las artritis idiopáticas en la población caucásica. Cerca de un 30% de los pacientes aún pueden tener fase activa de enfermedad después de 10 años, siendo la morbilidad dentro de este grupo muy alta (1). Las complicaciones derivadas son graves y entre ellas se encuentran, osteoporosis, deformidad articular, déficit de crecimiento y con el tiempo amiloidosis secundaria AA, como es el caso que nos ocupa. La etiología de la AIJ es desconocida, no pareciendo estar relacionada con genes-HLA. Se ha observado que el alelo G de la interleukina 6 podría estar implicado habiéndose relacionado con niveles altos de IL-6 (2).

La amiloidosis AA complica entre el 1 y 2% de los casos de AIJ (3) Hay numerosos estudios que relacionan la actividad inflamatoria crónica con valores elevados de IL-6. La IL-6 mediante la inducción de reactantes de fase aguda entre ellos la SAA, precursora de la proteína fibrilar AA es la responsable de la amiloidosis secundaria. La IL-6 ejerce sus efectos a través de un receptor específico de ligando (IL-6R), presente en forma tanto soluble como unido a membrana, siendo el complejo IL-6/IL-6R soluble el principal mediador (4).

La causa que motiva y perpetua este aumento de la IL-6 en esta entidad es aún desconocida.

El abordaje terapéutico en las formas no complicadas se basa en el uso de AINEs asociándose los corticoides junto con metotrexate en los casos más severos. Aún así, hay situaciones en las que no se controla la enfermedad, desarrollándose amiloidosis AA. Esta complicación fue la principal causa de muerte entre los años 60 y 70 (2). Cuando se desarrolla amiloidosis el clorambucil parece detener su progresión, sin embargo, se asocia a un riesgo elevado de desarrollar linfoma y en la actualidad, suele plantearse su uso en caso de falta de respuesta al tratamiento con anti-TNF, situación que ocurre en un 30% de los casos. Muy recientemente se han iniciado tratamientos con anticuerpo monoclonal humanizado frente al receptor soluble y de membrana de la IL-6 Tocilizumab (5, 6). El tocilizumab entre otras acciones, inhibe la acción inflamatoria de la IL-6 frenando el proceso inflamatorio en toda su extensión tanto a nivel local como sistémico, disminuyendo la SAA. Sen ha comprobado un perfil seguro después un uso continuado durante 2 años (6). Si bien, parece ser eficaz en procesos reumáticos, su ámbito de aplicación se está ampliando (7)

En el caso que nos ocupa, dada la edad de la paciente, gravedad de la situación, los antecedentes de una importante y prolongada inmunosupresión, la falta de respuesta frente a monoclonales anti IL-1 y anti-TNF, se optó por relegar el tratamiento con clorambucil. Se planteó que quizás una inhibición de la IL-6, probablemente elevada en virtud de la falta de control de la enfermedad, elevación de reactantes de fase aguda etc, podría ser beneficiosa. Tras obtener el consentimiento de la familia y mediante uso compasivo, se decidió iniciar tratamiento mensual con dosis de 4 mg/Kg i.v. La medicación se ha tolerado sin problemas. La respuesta ha sido dramática y ya al mes de iniciarse esta terapia su proteinuria desapareció, mejorando notoriamente el estado general. Queda por perfilar la continuación del tratamiento, así como investigar en la paciente posibles polimorfismos de la IL-6.

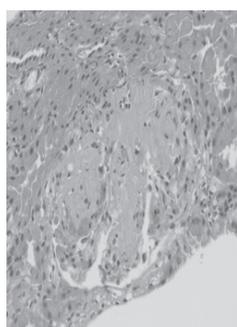


Figura 1

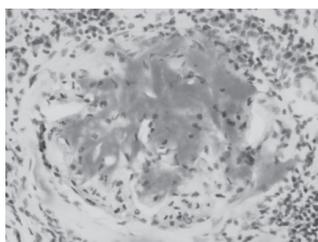


Figura 2

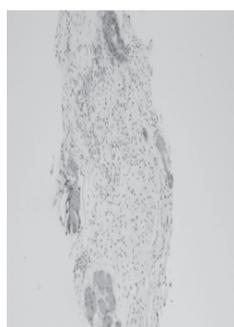


Figura 3

Figura 1: Borramiento de la arquitectura glomerular por depósito de un material amorfo, acidófilo y pálido

Figura 2: Tinción positiva del amiloide con rojo congo.

Figura 3: Depósitos de amiloide AA (glomerular y vascular)

Bibliografía

- 1 Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(1):28-34.
- 2 Atsumi T, Ishihara K, Kamimura D et al. A point mutation of Tyr-759 in interleukin 6 family cytokine receptor subunit gp130 causes autoimmune arthritis. *J. Exp Med.* 2002; 196:979-90
- 3 Duarte C, Gomes C, Correia A, Salgado A. Renal amyloidosis: an uncommon complication of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25:548-549
- 4 Cronstein BN. Interleukin-6. A key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.*2007;65(suppl):S11-5
- 5 Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008; 22; 371:998-1006.
- 6 Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2997-3000.
- 7 Yoshiyuki OHSUGI. Recent Advances in Immunopathophysiology of Interleukin-6: An Innovative Therapeutic Drug, Tocilizumab (Recombinant Humanized Anti-human Interleukin-6 Receptor Antibody), Unveils The Mysterious Etiology of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Biol. Pharm. Bul* 2007; 30(11) 2001 –2006

CASO 10

VARÓN DE 24 AÑOS QUE CONSULTA POR INSUFICIENCIA RENAL Y PROTEINURIA

Miguel Perdiguero Gil¹, Mohammed Waez², Miguel Trigueros Mateos³, Carlos Sillero Lopez¹, Inmaculada Martínez Santamaría¹, María Planelles Asensio³

(1)Servicio Nefrología. (2)Servicio Medicina Interna, (3)Servicio Anatomía Patológica. Hospital General y Universitario de Alicante

Correspondencia: Miguel de la Torre

Email: mdtorre@senefro.org

Introducción

La amiloidosis es una causa reconocida de síndrome nefrótico e insuficiencia renal en nuestro medio, afectando fundamentalmente a personas mayores en el contexto de infecciones crónicas (tuberculosis, bronquiectasias u osteomielitis) o enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal), siendo esta forma de presentación poco frecuente en pacientes jóvenes. (1)

En este caso presentamos un paciente de 24 años que debuta con Enfermedad Renal crónica (ERC) y Síndrome Nefrótico (SN), asociado a amiloidosis por depósito de AA que puede ser atribuido a Fiebre Mediterránea Familiar, sin datos clínicos previos y llegando al diagnóstico mediante estudio genético.

Caso Clínico

Varón de 24 años que en los últimos dos meses presentó dos episodios de hematuria macroscópica y síndrome constitucional detectándose creatinina de 2.2 mg/dL y proteinuria (+++) en tira., por lo que es remitido a nuestro Hospital. El paciente niega clínica de dolor articular, rash cutáneo, síndrome febril o dolor abdominal. La anamnesis de los familiares es anodina.

Al ingreso la tensión arterial es de 150/70 mmHg, se encuentra afebril, y solo destacan leves edemas maleolares. El electrocardiograma muestra ritmo sinusal a 66lpm sin otros hallazgos de interés. La ecografía abdominal informa de riñones hiperecogénicos sin datos de uropatía obstructiva siendo el resto de estructuras normales.

En la analítica de sangre encontramos: glucosa 82 mg/dl, urea 75 mg/dl, creatinina 1.95 mg/dl, filtrado glomerular MDRD-4 45 ml/min, sodio 142 meq/l, potasio 4.8 meq/l, proteínas totales 5.9 g/dl, ácido úrico 10.0 mg/dl, colesterol total 272 mg/dl Bioquímica hepática normal, proteína c reactiva (pcr) 1.48 mg/dl, VSG 47 mm. El Hemograma es normal así como el estudio de sangre periférica. Sistemático de orina: proteínas 500 mg/dl, sedimento de orina con ausencia de elementos formes, y proteinuria de 5,8 gr./24h.

Ante la situación de paciente joven con insuficiencia renal y SN se realiza biopsia renal donde se aprecian intensos depósitos de material amorfo eosinófilo, rojo congo positivo

CASO 10

el cual muestra birrefringencia con luz polarizada a nivel intersticial, vascular y glomerular. (figuras 1,2,3) El estudio mediante inmunohistoquímica muestra positividad para proteína AA (figura 4), todo ello compatible con amiloidosis secundaria.

Basándonos en las causas más frecuentes de amiloidosis secundaria (tabla 1) se amplía el estudio. Se realiza biopsias de tejido subcutáneo y rectal donde no se objetiva depósito amiloide. Se solicita fondo de ojo que es normal. La tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis no evidencia alteraciones, la ecografía cervical y testicular son normales y el ecocardiograma anodino. El Mantoux es negativo. No se detectan bandas monoclonales en la inmunofijación en suero y orina. Los factores del complemento son normales, la albúmina es 2.8 gr/dL, anti-estreptolisina 92 UI/mL. ANA, ENA y ANCA negativos. Factor reumatoide <20 ui/ml, anticuerpo anti- péptido citrulinado <25 u/ml. Serología VHB, VHC y HIV negativas. IgE 162 UI/mL. TSH 1.85 mU/L, PTH 25.9 pg/ml. Estudio básico de coagulación sin alteraciones. Marcadores tumorales CEA, alfa-fetoproteína, CA 19.9, CYFRA 21-1 y PSA normales, beta-2-microglobulina ligeramente elevado 3639 µg/l. sustancia amiloide A 34.6mg/l (0-6.4).

Ante la ausencia de causa inflamatoria, infecciosa o neoplasia se solicita análisis mutacional de genes asociados a enfermedades autoinflamatorias sistémicas. El análisis detecta la presencia de la mutación p.Glu-148-Gln (exón2) en heterocigosis. Dicha mutación ha sido descrita en la literatura médica como una mutación asociada a la FMF (2).

Así pues, ante este diagnóstico el paciente inicia tratamiento con colchicina. En la evolución posterior el paciente presenta lento y progresivo deterioro de la función renal persistiendo la proteinuria entorno a 4 gr/día.

Reinterrogada la familia, no se detecta clínica compatible con FMF, a pesar de lo cual se solicita analítica que no demuestra datos de ERC ni SN. A pesar de ello se amplía el estudio genético a sus familiares. Se detecta la misma mutación en la madre, iniciándose tratamiento con colchicina.

Discusión

La amiloidosis no es una simple enfermedad sino un conjunto de enfermedades (tabla 1) que comparten una misma peculiaridad: depósito de proteína fibrilar insoluble patológica. En una serie de 374 casos con amiloidosis secundaria, el 5% el desencadenante fue la FMF (3), existiendo gran variabilidad en función del área geográfica ya que debido a su asociación genética, es más frecuente en los países de la ribera oriental del Mediterráneo.

La FMF es una enfermedad inflamatoria crónica, hereditaria, de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre e inflamación multisistémica. El inicio de los síntomas es, generalmente, en las primeras dos décadas de la vida y es excepcional que comiencen después de los 30 años. La enfermedad evoluciona característicamente en forma de brotes que pueden estar separados por días o años y pueden ser desencadenados por sucesos ambientales, como, el estrés y la actividad física extrema. (4)

El gen de la fiebre mediterránea familiar (MEFV) se localiza en el brazo corto del cromosoma 167. El gen MEFV consta de 10 exones. Se han descrito, como mínimo, 28 mutaciones de este gen, la mayoría de las cuales se sitúa en el mismo exón, el exón 10(5). Este gen es el responsable de la síntesis de una proteína proinflamatoria la pիրina, que al ver alterada su estructura es capaz de desencadenar una respuesta inflamatoria mediada por TNF e IL-1B, mediado por caspasa con aumento de reactantes de fase aguda y proteína AA. (6)

Nuestro paciente no ha presentado la clínica característica asociada a la FMN, destacando solo dos brotes autolimitados de hematuria macroscópica, que podríamos pensar están relacionados con "brotes de FMF". Mas del 70 % de los pacientes con FMN no tratados desarrollan amiloidosis. En nuestro caso podemos decir que la amiloidosis es la primera

manifestación de la enfermedad. Estos casos han sido descritos previamente en la literatura como FMF tipo II o fenotipo II. Se considera que estos pacientes pueden presentar alguna otra alteración genética o circunstancia ambiental que favorece este proceso. De hecho la madre presenta la misma alteración genética y no hemos podido evidenciar la presencia de afectación orgánica por amiloide. También se han atribuido polimorfismos en la expresión de la proteína AA que pudieran justificar el desarrollo de amiloidosis en unos casos y no en otros. Por otro lado los varones con FMF son más propensos a desarrollar amiloidosis.(7)

El diagnóstico es sobre todo clínico siendo fundamental la exploración durante la crisis y la alta sospecha clínica basándose en los antecedentes personales y familiares y las características de los episodios. En algunos casos, la respuesta a la colchicina también puede contribuir al diagnóstico (4). Actualmente la confirmación del diagnóstico se realiza con el estudio molecular de las mutaciones del gen MEFV. Por este motivo consideramos que en aquellos casos de amiloidosis por depósito de proteína AA de origen indeterminado estaría indicado solicitar estudio genético para descartar FMF. (8)

El tratamiento de la FMF consiste en la administración diaria de colchicina que previene los brotes febriles en el 60 % de los pacientes y reduce el número de episodios en otro 20-30 %. Además previene la aparición de amiloidosis, incluso en los pacientes en los que no evita las crisis febriles (9). Un 10% de los pacientes pueden ser refractarios al tratamiento habiéndose intentado otras opciones como anti-TNF, eprosidato, interferón alfa y talidomida. (7) En los casos como el que nos ocupa, cabe esperar la evolución hacia ERC estadio V, a pesar del tratamiento, no existiendo evidencias sobre la efectividad de otras medidas antiproteinúricas. El trasplante es una buena opción terapéutica debiéndose mantener en todo momento el tratamiento con colchicina para prevenir la aparición de amiloide en el riñón trasplantado. (10)

TABLA1

Artritis crónicas inflamatorias

Artritis reumatoide
Artritis juvenil idiopática
Otros tipos

Infecciones crónicas

Bronquiectasias
Adictos drogas vía parenteral
Complicaciones de parálisis (ulceras sacras infectadas, infecciones de orina)
Tuberculosis
Osteomielitis
Otros tipos

Síndromes de fiebre periódica

Fiebre mediterránea familiar
TRAPS
Síndrome de Muckle-wells
Síndrome hyper-IgD

Enfermedad de crohn

Miscelánea

Enfermedad de Castelman
Neoplasias (linfoma, leucemia...)
Otros

Indeterminadas

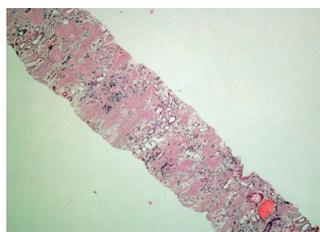


Figura 1

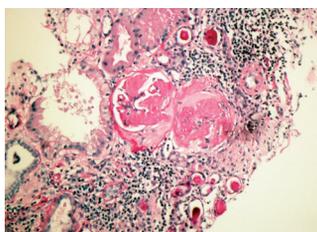


Figura 2

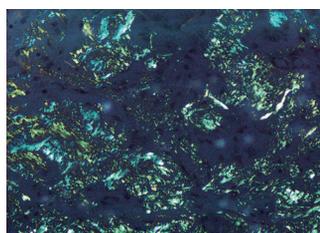


Figura 3

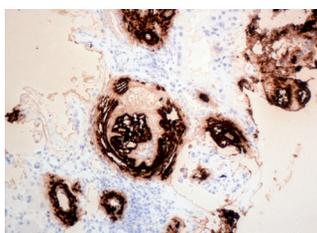


Figura 4

Figura 1: Hematoxilina-eosina: Intensos depósitos amorfos eosinófilos a nivel intersticial

Figura 2: PAS. Depósitos a nivel glomerular con esclerosis de los mismos

Figura 3: Birrefringencia con luz polarizada en los depósitos intersticiales

Figura 4: Inmunohistoquímica positiva para proteína AA

Bibliografía

- 1 Dember L.M. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Dec;17(12):3458-71.
- 2 A Bernot, C da Silva, Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF) *Hum. Mol. Genet.* 1998 7: 1317-1325
- 3 Helen J. Lachmann, M.D. Natural history and outcome in systemic aa amyloidosis. *N Engl J Med* 2007 356;23 2361-2371
- 4 Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64
- 5 Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 473-483
- 6 Chae JJ, Wood G, Masters SL et al. The B30.2 domain of pyrin, the Familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1-beta production. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103:9982-9987
- 7 Ozen S Renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 2004 Mar;65(3):1118-27.
- 8 Pras M. Amyloidosis of familial mediterranean fever and the MEFV gene. *Amyloid* 2000 Dec;7(4):289-93.
- 9 Grateau G. The relation between familial mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:61-4.
- 10 Livneh A; Zemer D; Siegal B; Laor A; Sohar E; Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron* 1992;60(4):418-22.

CASO 11

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA POR INMUNOCOMPLEJOS. ANCA MPO POSITIVO

Julia Garro Martínez¹, Pilar Arrizabalaga Clemente¹, Manel Solé Arqués², Albert Botey Puig¹

Servicios de Nefrología - (1)Trasplante Renal y (2)Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona

Correspondencia: Julia Garro Martínez
Email: garro@clinic.ub.es

Introducción

El papel de los ANCA (anticuerpos frente citoplasma de neutrófilo) en la patogénesis y diagnóstico de las vasculitis sistémicas ha sido un tema ampliamente desarrollado en los últimos años. La unificación de los tests de laboratorio y la extensión en su utilización, ha permitido detectar estos agentes en patologías distintas a las vasculitis de pequeño vaso. Artritis reumatoide, neoplasias malignas, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal y fármacos se han descrito asociadas a la presencia de dichos anticuerpos ¹.

Caso Clínico

Varón de 61 años con antecedentes de rinitis alérgica en tratamiento con corticoides tópicos. Consultó a urgencias de nuestro hospital por presentar hemoptisis, sensación distérmica no termometrada y orina hematurica. La exploración física no reveló hallazgos patológicos. En los estudios complementarios destacaba insuficiencia renal aguda (creatinina plasmática 8.2 mg/dL) con macrohematuria, proteinuria 1.5 g/24h y anemia aguda (hematocrito 24%, hemoglobina 8.2 g/dL).

Ante la sospecha de insuficiencia renal aguda de etiología parenquimatosa en el contexto de vasculitis sistémica ingresó para completar estudio. Se determinaron los Anticuerpos antimembrana basal glomerular (MBG) que fueron negativos y los ANCA que resultaron positivos a título 284, subtipo MPO (mieloperoxidasa) patrón perinuclear. El deterioro progresivo de la función renal obligó a iniciar tratamiento sustitutivo. Se realizó biopsia renal en la que se identificaron nueve glomérulos: uno con estructura conservada, en seis presencia de semilunas celulares y necrosis segmentaria en otro de ellos. Pequeños focos de fibrosis en intersticio con presencia de infiltrado inflamatorio focal (figura 1). Las arterias mostraban marcado engrosamiento fibroso de la íntima sin signos inflamatorios activos. La inmunofluorescencia (figura 2) resultó positiva para C3 e IgG (++) con patrón granular de distribución mesangial y focalmente capilar.

En contra de lo que inicialmente se sospechaba por la presencia de ANCA-MPO, la biopsia confirmó que se trataba de una glomerulonefritis rápidamente progresiva por depósito de Inmunocomplejos (Tipo II). Se inició tratamiento con ciclofosfamida oral a dosis de 75 mg/día y prednisona endovenosa a dosis de 1 mg/kg/día según nuestro protocolo.

1
1
O
S
A
C

Con los hallazgos obtenidos y la negatividad del resto de pruebas inmunológicas, se investigó la presencia de foco infeccioso subyacente. Por los antecedentes del paciente se realizó tomografía axial computerizada (TAC) de senos paranasales que mostraba dismorfia septal y ocupación de celdas etmoidales y maxilares. No se evidenciaron alteraciones óseas. Valorado por el Servicio de Otorrinolaringología se realizó rinoscopia aislándose en el exudado *Pseudomona Aeruginosa* tras lo cual se instauró tratamiento antibiótico con ciprofloxacino.

A los tres meses de iniciar ciclofosfamida y prednisona el paciente recuperó función renal pudiéndose suspender las sesiones de hemodiálisis. El cuadro de sinusitis mejoró con tratamiento antibiótico aunque se decidió realizar antrotomía endoscópica debido a la continua rinorrea maloliente que presentaba el paciente. En el material remitido para anatomía patológica no se detectaron focos de vasculitis ni presencia de granulomas. Los títulos de ANCA-MPO descendieron progresivamente.

La presencia de ANCA-MPO se asocia a varias entidades y no exclusivamente a la Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva tipo III. El control de la infección en nuestro paciente negativizó la tasa de anticuerpos.

Discusión

El descubrimiento de los ANCA en los años ochenta ha permitido una comprensión más amplia de las vasculitis de pequeño vaso.

Los ANCA reaccionan frente a los gránulos primarios localizados en el interior de los neutrófilos y monocitos. Estos gránulos albergan enzimas proteicas con actividad bactericida como elastasa, proteinasa tres, catepsina, mieloperoxidasa y lactoferrina. Según el tipo de patrón que se observa en la inmunofluorescencia indirecta se clasifican en: p-ANCA (patrón perinuclear) y c-ANCA (patrón citoplasmático). Los subtipos de anticuerpos mencionados se unen respectivamente a mieloperoxidasa y proteinasa tres. Existen especificidades distintas de los ANCA clásicos, son los denominados ANCA atípicos. Difieren de los primeros en la diana antigénica sobre la que actúan y la morfología que adoptan en la inmunofluorescencia. Su detección no se realiza de rutina.

La presencia de los ANCA se ha relacionado con vasculitis sistémicas como la Granulomatosis de Wegener, el Síndrome de Churg Strauss y la Poliangeítis Microscópica; y con vasculitis limitadas a nivel renal. A medida que se ha profundizado en su papel etiopatogénico, el número de patologías en las que se ha descrito una posible asociación causal ha aumentado considerablemente. Rump et al ² observaron la presencia de ANCA atípicos en el 50-70 % de los pacientes con colitis ulcerosa y relacionaron los niveles de ANCA con el grado de actividad inflamatoria. En enfermos afectados de artritis reumatoide con manifestaciones extra-articulares, se detectó la existencia de ANCA en una proporción no depreciable del 30 al 50 % de los pacientes ³.

La relación entre agentes infecciosos y el desarrollo de vasculitis sistémicas se ha establecido en patologías como la crioglobulinemia y el virus hepatitis C ⁴. Este hallazgo, no ha podido extrapolarse a otro tipo de infecciones en las que se ha descrito la presencia de ANCA. El mecanismo fisiopatológico que induce la formación de ANCA en los procesos infecciosos, se ha desarrollado en pacientes afectados de endocarditis por *Staphylococcus Aureus* (*S.Aureus*) y portadores crónicos del mismo. La estimulación constante de los linfocitos T por superantígenos derivados de *S.Aureus* ⁵ conllevaría la secreción de citocinas proinflamatorias y la activación de los linfocitos B que finalmente serían los encargados de la síntesis de ANCA .

Recientemente se ha propuesto una nueva teoría que explicaría la formación de ANCA en infecciones por gramnegativos ⁶. En el interior de los lisosomas de los neutrófilos

se encuentra BPI (bactericidal/permeability increasing protein) proteína encargada de neutralizar la actividad endotóxica del lipopolisacárido. En infecciones crónicas por gramnegativos como ocurre en la fibrosis quística o en los pacientes con bronquiectasias, se sintetizarían ANCA frente a BPI. Estudios in vitro han demostrado que BPI-ANCA son capaces de estimular a los polimorfonucleares manteniendo así un estado de inflamación crónica.

Paralelamente a estos hallazgos, diferentes estudios valoraron la existencia de ANCA en enfermedades glomerulares no vasculíticas (tabla 1) ⁷. Waters A et al ⁸ describieron cinco casos de Glomerulonefritis Aguda Postinfecciosa (GNPI) asociada a la presencia de ANCA. El control y tratamiento de la infección en todos ellos consiguió negativizar la tasa de anticuerpos. Sin embargo este resultado no ha sido corroborado por otros autores. Ardiles et al ⁹ analizaron el suero de ciento veinte pacientes afectados de glomerulonefritis aguda postinfecciosa. En el 9 % de los casos se evidenció la presencia de ANCA con predominio de p-ANCA y ANCA atípicos. Este hecho se correlacionó con intensa proliferación extracapilar y cifras de creatinina plasmática elevadas. Los resultados obtenidos plantean la posibilidad de que la presencia de ANCA en estas enfermedades sea el reflejo del daño que existe a nivel glomerular o contribuya al desarrollo del mismo pero los resultados son contradictorios.

TABLA 1

GLOMERULONEFRITIS	ANCA %
Pauciimmune	80-90 %
Anti MBG	20-25 %
Inmunocomplejos + semilunas	15-20 %
Inmunocomplejos sin semilunas	5-10 %
Otras enfermedades renales	5 %

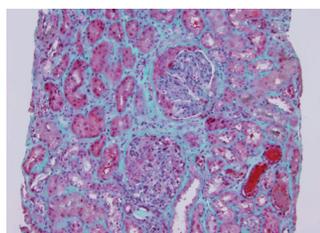


Figura 1

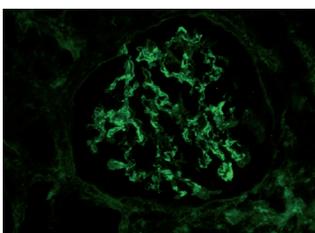


Figura 2

Figura 1: Visión de dos glomérulos con proliferación extracapilar. Infiltrado inflamatorio en intersticio con focos de fibrosis. Tinción Tricrómico Masson.

Figura 2: Inmunofluorescencia con intenso depósito granular de C3 e IgG con distribución mesangial y capilar.

Bibliografía

- 1 Savige J, Davies D, Falk R, Jennette C et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: A review of the clinical and laboratory features. *Kidney International* 2000; 57: 846-862.
- 2 Rump JA, Schölmerich J, Gross V, Roth M et al. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiology* 1990; 181: 406-413.
- 3 Juby C, Davies P, et al. Antinuclear and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the sera of patients with Felty's syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1992; 31: 185-188.
- 4 Mandell BF, Calabrese LH et al. Infections and systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 51-57.
- 5 Cohen Tervaert JA, Popa RA et al. The role of superantigens in vasculitis. *Curr Opin in Rheumatology* 1999; 11: 24-33.
- 6 Schultz H, Weiss J et al. From infection to autoimmunity: a new model for induction of ANCA against the bactericidal/permeability increasing protein (BPI). *Leukoc Biol* 2001; 69: 505-512.
- 7 Jennette JC et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: A pathologist's perspective. *Am J Kidney Diseases* 1991; 18: 164-170.
- 8 Waters A, Langlois V, Thorner P et al. Atypical p-ANCA is not a poor prognostic marker in Postinfectious Glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1383-1386.
- 9 Ardiles L, Valderrama G, Moya P et al. Incidence and studies on antigenic specificities of antineutrophil-cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in poststreptococcal glomerulonephritis. *Clinical Nephrology* 1997; 47: 1-5.

CASO 12

GLOMERULOPATÍA POR DEPÓSITO DE LIPOPROTEÍNAS

Loreto Fernández-Lorente, Rafael Poveda, Xavier Fulladosa, Joana Sellarés, Francesc Moreso, Daniel Serón, Montserrat Gomà*, Marta Carrera¹ y Josep M. Grinyó

Servicios de Nefrología y (1)Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

Correspondencia: Loreto Fernández- Lorente
Email: lfernandez@bellvitgehospital.cat

Introducción

Las enfermedades producidas por depósito de lípidos reciben el nombre de lipidosis. En algunos casos su depósito glomerular puede dar lugar a nefropatía (ver tabla 1).

Presentamos un caso de la llamada glomerulopatía por depósito de lipoproteínas (LPG).

Caso clínico

Paciente varón de 37 años que consulta por presentar edema periférico de tres semanas de evolución.

Antecedentes familiares: sin interés.

Antecedentes personales: hipertensión arterial leve tratada con losartan e hidroclorotiazida.

Exploración física: anodina salvo edema periférico.

Analítica: destaca proteinuria 8 g/día, hipoalbuminemia de 27 gr/l, sedimento urinario y función renal normales. Hipercolesterolemia de 9,5 mmol/L, hipertrigliceridemia de 2,6 mmol/L, glucemia basal normal. Descenso de niveles séricos de IgG, con complemento, ANA y anti- DNA negativos.

Exploraciones complementarias: ecografía abdominal y renal normales.

Ingresa para biopsia renal con la orientación diagnóstica de nefropatía membranosa o por cambios mínimos.

Histología renal:

La biopsia renal que contenía en total 19 glomérulos, de los cuales uno presentaba esclerosis global. En los glomérulos restantes llamaba la atención la presencia de luces capilares glomerulares muy dilatadas, con presencia en el interior de un material amorfo, vacuolado, que no teñía con hematoxilina ni técnicas convencionales (PAS, PAM, T.MASSON) (fig 1). Además se observaba expansión de la matriz mesangial y discreta hiper celularidad mesangial. El resto de estructuras glomerulares no mostraban hallazgos patológicos. A nivel túbulo intersticial la biopsia presentaba fibrosis leve y un discreto infiltrado inflamatorio inespecífico.

El debut del paciente con clínica de síndrome nefrótico, nos obligaba a descartar etiologías comunes de síndrome nefrótico en el adulto, pero ninguna de ellas nos explicaba la presencia del material intracapilar que contenía nuestra biopsia.

Desde el punto de vista morfológico el diagnóstico diferencial nos lo planteamos debido a la hiper celularidad mesangial, con una nefropatía proliferativa mesangial IgA, pero la negatividad de la IF (IgA, IgG, IgM, C3c, C1q, Kappa y Lambda) descartaba esta posibilidad. En segundo lugar descartamos las enfermedades renales por depósito (enfermedad de Fabry, Gaucher, déficit familiar de Lecitin-Colesterol Acyl Transferasa etc...) ya que el material intracapilar era acelular y no contenía células de citoplasma espumoso que sería lo característico de estas enfermedades. Por último, los hallazgos morfológicos sí eran compatibles con la rara entidad conocida como enfermedad por depósito de lipoproteínas que cursa típicamente con trombos intracapilares de material lipídico. Practicamos tinción de Oil Red para lípidos en la biopsia resultando positiva (fig.2). Por lo tanto realizamos el diagnóstico de GLOMERULOPATÍA POR DEPÓSITO DE LIPOPROTEÍNAS.

Posteriormente realizamos estudio de microscopía electrónica que manifestó material granular intracapilar ocluyendo la luz capilar y comprimiendo hematíes. En la superficie del material se observaban restos citoplasmáticos (fig 3).

A posteriori, el estudio se completó con:

1. Perfil lipídico: c- HDL 1,1 mmol/l, LDL elevado de 7.21 mmol/l, niveles de apolipoproteína B elevados 1.82 (0.6-1.3), inmunofenotipo del gen ApoE E3/E3, niveles séricos de ApoE pendientes.
2. Perfil lipídico de los familiares: normal con igual inmunofenotipo de ApoE.
3. Se han solicitado anticuerpos anti- ApoE marcados con fluoresceína, para la realización de inmunohistoquímica en la biopsia renal.

Discusión

La glomerulopatía por depósito de lipoproteínas es una enfermedad que se engloba dentro de las lipodosis renales. Esta entidad fue descrita en 1989 por Saito et al. (1)

Actualmente hay aproximadamente 65 casos descritos de esta enfermedad. La mayoría de pacientes son de origen asiático (Japón y China), existiendo en la literatura dos casos europeos (caucásicos) y dos en Norteamérica (uno de ellos de origen asiático) (2).

El perfil lipídico característico de estos enfermos es similar al de la hiperlipidemia tipo III de Friedrickson, sin signos a la exploración física que indiquen esta anomalía (xantomas, arco corneal). El de nuestro paciente se muestra en la tabla 2. Destacan niveles elevados de c-LDL, colesterol, triglicéridos y apolipoproteína B.

En la patogenia de este proceso juegan un papel importante las mutaciones del gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE), encontrándose elevados sus niveles séricos habitualmente el doble de la normalidad. En nuestro paciente ésta determinación está pendiente.

Aunque la mayoría de pacientes con LPG presentan un inmunofenotipo de la Apo E E2/E3, en nuestro caso era E3/E3, el más común dentro de la población general caucásica.

Las mutaciones de la ApoE que se han descrito en la LPG corresponden a variantes de ésta (cambio de aminoácido en diferentes posiciones de la proteína); como la ApoE Sendai (3), Kyoto y otras (4,5); existiendo un modelo experimental en el que al introducir la mutación Sendai en el genotipo de un animal se produce LPG(6).

La existencia de posibles factores locales a nivel renal se ha sugerido al observar en ratas knock-out para el receptor Fcγ y en un modelo de enfermedad de injerto contra huésped, la presentación de la LPG (7).

Habitualmente estos pacientes se presentan con proteinuria nefrótica y afectación variable de la función renal, pudiendo llegar a requerimientos dialíticos.

En su diagnóstico, la clave está en la histología renal, cuyas características coinciden con las descritas anteriormente en nuestro paciente.

El tratamiento del cuadro contempla, según la literatura, diversas medidas, entre las que destacan la administración de hipolipemiantes (8,9) y las técnicas de aféresis (10) La respuesta a la terapia es en general buena, habiéndose reportado junto a la mejoría del perfil lipídico, disminución de la proteinuria y regresión de las lesiones renales.

En nuestro caso, el tratamiento consistió en simvastatina 20 mg junto con ezetimiba 10 mg. Cinco meses después, el perfil lipídico ha mejorado y la proteinuria ha bajado de 8 a 5.05 g/d. La proteinemia ha subido de 48 a 59 g/l y los niveles de IgG de 4990 a 6000 g/l.

TABLA 1

Primary Lipidoses Associated with Glomerulopathy

Sphingolipidoses: Fabry disease, Gaucher disease, Niemann-Pick disease, Faber disease

Glycogen storage disease type 1 (von Gierke disease)

Familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency

Refsum disease

I-cell disease

Wolman disease

Lipoprotein glomerulopathy

Type III hyperlipoproteinemia

TABLA 2

Perfil lipídico del paciente (unidades S.I.)

CT HDL	1,1 (>1,05)
CT LDL	7,21 (<3,2)
ApoA1	1.37
ApoB	1,82(0,6-1,3)
triglicéridos	2,6 (<1,7)
IF gen ApoE	E3/E3
Niveles ApoE	pendientes

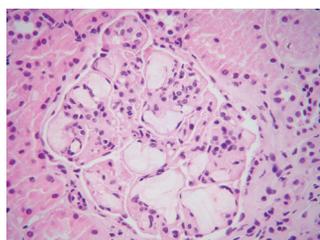


Figura 1

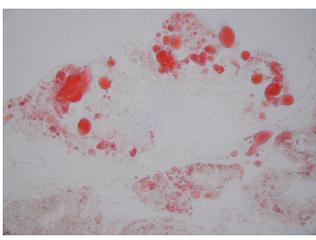


Figura 2

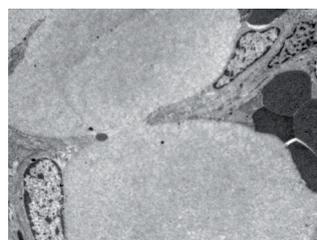


Figura 3

Figura 1: Trombos intracapilares glomerulares

Figura 2: Imagen de un glomérulo teñido con "Red Oil"

Figura 3: Microscopia electrónica (depósito de material amorfo intracapilar glomerular)

Bibliografía

- 1 Saito T, Sato H, Kudo K, et al. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis* 1989;13:148.
- 2 Impact of lipoprotein glomerulopathy on the relationship between lipids and renal diseases. Saito T, Matsunaga A, Oikawa S. *Am J Kidney Dis*. 2006 Feb;47(2):199-211. Review.
- 3 Apolipoprotein E Sendai (arginine 145-->proline): a new variant associated with lipoprotein glomerulopathy. Oikawa S, Matsunaga A, Saito T, Sato H, Seki T, Hoshi K, Hayasaka K, Kotake H, Midorikawa H, Sekikawa A, Hara S, Abe K, Toyota T, Jingami H, Nakamura H, Sasaki J. *J Am Soc Nephrol*. 1997 May;8(5):820-3.
- 4 Association of a novel 3-amino acid deletion mutation of apolipoprotein E (Apo E Tokyo) with lipoprotein glomerulopathy. Konishi K, Saruta T, Kuramochi S, Oikawa S, Saito T, Han H, Matsunaga A, Sasaki J. *Nephron*. 1999;83(3):214-8.
- 5 A new variant of apolipoprotein E (apo E Maebashi) in lipoprotein glomerulopathy. Ogawa T, Maruyama K, Hattori H, Arai H, Kondoh I, Egashira T, Watanabe T, Kobayashi Y, Morikawa A. *Pediatr Nephrol*. 2000 Feb;14(2):149-51.
- 6 Virus-mediated transduction of apolipoprotein E (ApoE)-sendai develops lipoprotein glomerulopathy in ApoE-deficient mice. Ishigaki Y, Oikawa S, Suzuki T, Usui S, Magoori K, Kim DH, Suzuki H, Sasaki J, Sasano H, Okazaki M, Toyota T, Saito T, Yamamoto TT. *J Biol Chem*. 2000 Oct 6;275(40):31269-73.
- 7 Chronic graft-versus-host autoimmune disease in Fc receptor gamma chain-deficient mice results in lipoprotein glomerulopathy. Kanamaru Y, Nakao A, Shirato I, Okumura K, Ogawa H, Tomino Y, Ra C. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jun;13(6):1527-33.
- 8 Resolution of typical lipoprotein glomerulopathy by intensive lipid-lowering therapy. Ieiri N, Hotta O, Taguma Y. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan;41(1):244-9.
- 9 Disappearance of intraglomerular lipoprotein thrombi and marked improvement of nephrotic syndrome by bezafibrate treatment in a patient with lipoprotein glomerulopathy. Arai T, Yamashita S, Yamane M, Manabe N, Matsuzaki T, Kiriya K, Kanayama Y, Himeno S, Matsuzawa Y. *Atherosclerosis*. 2003 Aug;169(2):293-9.
- 10 Successful treatment of patients with lipoprotein glomerulopathy by protein A immunoadsorption: a pilot study. Xin Z, Zhihong L, Shijun L, Jinfeng Z, Huiping C, Caihong Z, Daxi J, Leishi L. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct 7.

CASO 13

SINDROME NEFRÓTICO CON MICROHEMATURIA ASOCIADO A NEFRITIS DE ALPORT (CASO DE NOVO)

R. García Osuna¹, M. Gomà², R. García Camín¹, A. Roda¹, M. Carrera²

(1)Servicio de Nefrología. Hospital de Palamós. Palamós. Girona (2)Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Correspondencia: Rosa García Osuna

Email: rgarcia@hosppal.es

Introducción

El síndrome de Alport es una nefritis hereditaria con una prevalencia estimada de 1:50.000. Esta enfermedad está causada por mutaciones en los genes que codifican las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$ o $\alpha 5$ del colágeno tipo IV, las cuales forman parte de la membrana basal glomerular (MBG) madura. Las mutaciones de cualquiera de estos genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 afectan a la estructura de la MBG. La enfermedad renal se manifiesta como hematuria aislada, proteinuria o insuficiencia renal progresiva con necesidad de tratamiento renal sustitutivo. La primera descripción de la enfermedad hecha por A. Cecil Alport en 1927 fue una nefritis hemorrágica hereditaria en la que los varones de la familia solían presentar nefritis con sordera y corta esperanza de vida y las mujeres presentaban sordera y hematuria, pero vivían más años. Esta fue la visión de la enfermedad durante 80 años, sin embargo series publicadas posteriormente demostraron que las mujeres afectadas tienen un riesgo no despreciable de desarrollar enfermedad renal crónica terminal. Jais et al.[1] publicaron una serie de 195 familias con 288 mujeres afectadas. Desarrollaron ERCT un 18% y un 12% presentaron enfermedad renal crónica (IRC), siendo el factor de riesgo principal la presencia de proteinuria. Los factores de riesgo de enfermedad progresiva en las mujeres afectas[2]son: hematuria macroscópica en la infancia, síndrome nefrótico y la presencia de adelgazamiento difuso de la MBG por microscopia electrónica (ME). También el grado de expresión de $\alpha 5$ (IV) en la MBG o Membrana basal epidérmica (MBE) se correlaciona inversamente con la severidad de la afectación renal.

Caso clínico

Mujer de 19 años, sin antecedentes familiares de nefropatía. En la infancia presentó infecciones urinarias de repetición descartándose reflujo vésico-ureteral. A los 7 años de edad debuta con hematuria macroscópica y proteinuria (16 mg/h/m²). A los 2 años de seguimiento se le realiza una biopsia renal (BR) por presentar proteinuria nefrótica (126 mg/h/m²). Esta presenta glomérulos con resalte mesangial, inmuno fluorescencia negativa. El estudio con ME no mostró alteraciones de la MBG. Tratada con Captopril inicialmente, pero pérdida de control nefrológico durante 8 años.

A los 17 años vuelve a consultar por síndrome nefrótico clínico con microhematuria. En el estudio practicado destacó proteinuria 2,8 g/día, albúmina 2,1 g/dl, Ig G 307mg/dl (800-

3

1

O

S

A

C

1800 mg/dl). La función renal era normal con Creatinina pl. 0,51 mg/dl. Se practicó nueva BR. Descripción microscópica: glomerulos con mínimo refuerzo de la matriz mesangial, sin otras alteraciones destacables. Llamaba la atención la presencia de abundantes células espumosas intersticiales (fig 1). La inmunofluorescencia (IF) resultó negativa (IgA, IgM, Ig G, C3c, C1q, kappa y Lambda). La ausencia de hallazgos específicos junto con la presencia de células espumosas que aunque no son exclusivas pueden observarse la nefritis de Alport llevó a realizarse una IF para las cadenas alfa 1, 3 y 5 del colágeno IV y demostró una pérdida de expresión de las cadenas alfa 3 y 5 (Fig. 2), compatible con Nefritis de Alport. No se realizó microscopia electrónica. Ante éstos hallazgos se procedió a una revisión oftalmológica y audiometría que fueron normales. Se sometió a estudio mutacional de la región codificadora del gen COL4A5, causante del Síndrome de Alport ligado al cromosoma X, a partir de RNA de raíz de cabello (técnica de secuenciación directa) pero no se detectó ninguna mutación en dicho gen.

La paciente inició tratamiento con Ramipril, que se hubo de suspender por tos seca y se sustituyó por Valsartán con regular tolerancia por clínica de hipotensión sintomática. Pese al cumplimiento irregular de la medicación se objetiva un descenso discreto de la proteinuria.

A los 6 meses de tratamiento reingresa por episodio de hematuria macroscópica y fiebre, por posible virasis. La proteinuria empeora y vuelve a presentar un síndrome nefrótico con proteinuria 4g/24h, Albúmina pl. 2,01 gr/dl, creatinina 0,52 mg/dl y microhematuria persistente. Aumentamos la dosis de Valsartan a 160 mg/día con reducción de la proteinuria en un 50%. Ante la persistencia del cuadro nefrótico se realiza una nueva BR con la finalidad de descartar una glomerulonefritis (GN) asociada a la nefritis de Alport que pudiese ser subsidiaria de tratamiento inmunosupresor. La 3ª BR muestra menos lesiones de esclerosis en la microscopia óptica y se ratifica la pérdida de expresión de alfa 3 y 5 del colágeno tipo IV. El estudio con ME muestra irregularidad de la membrana basal con áreas de “membrana fina” y laminación de la lámina densa (Fig. 3 y 4) con fusión amplia de los podocitos.

Queda así establecido que la paciente presenta una nefritis de Alport, sin antecedentes familiares, es decir un “caso de novo”, con una presentación poco habitual en mujeres, síndrome nefrótico con función renal conservada. Actualmente sigue tratamiento con Valsartan 160 mg/día con buena tolerancia, normotensión y función renal normal.

Discusión

En primer lugar nos encontramos ante un caso de SA en una mujer joven sin antecedentes familiares y con factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica (síndrome nefrótico) Este caso viene a ilustrar como el diagnóstico del SA puede no realizarse en ausencia de antecedentes familiares y sobre todo tratándose de mujeres en las que clásicamente se ha minimizado el impacto de ésta enfermedad. La transmisión del SA puede ser ligada al cromosoma X (SALX), autosómica recesiva (SAAR) o autosómica dominante, aunque ésta última entidad actualmente se clasifica, junto con la Hematuria Familiar Benigna y portadores de SAAR, en lo que se viene a denominar Nefropatía del colágeno IV ($\alpha 3$, $\alpha 4$)[3].

En el SALX, que representa 85% de los casos familiares, la enfermedad es severa en los varones (hemicigotos) y habitualmente mucho menos sintomática en mujeres afectas (referida como SALX heterocigoto). Casi todas las portadoras tienen algún grado de microhematuria y una minoría pueden desarrollar IRC. Este rango de variabilidad clínica observado en las mujeres se adscribe al fenómeno de inactivación de uno de los cromosomas X. En la forma recesiva (SAAR), se afectan igual hombres y mujeres homocigotos. El riesgo de IRC en mujeres con SAAR es del 100% en la 4ª década de la vida.

Se debería sospechar un SAAR en el caso de un paciente, sobre todo mujer, sin antecedentes familiares y con síntomas de sordera, insuficiencia renal o proteinuria severa en la juventud. A nuestra paciente se le realizó un estudio genético que no mostró alteraciones del gen COL4A5, que aunque no descarta el SALX lo hace poco probable, por lo que podría tratarse de un caso de SA autosómico recesivo.

En segundo lugar, nos sorprende el síndrome nefrótico persistente que presenta la paciente. Aunque la hematuria macroscópica y la microhematuria constituyen el hallazgo cardinal en el SA, la proteinuria, que suele estar ausente antes de los 10 años, una vez se detecta suele ser progresiva y en el caso de SALX y SAAR homocigotos puede conducir a síndrome nefrótico en un 30% de los casos[4]. Por este motivo nos planteamos una segunda BR para descartar una GN asociada y valorar la afectación de la MBG, ya que en la biopsia realizada en su infancia no presentaba alteraciones ultraestructurales. La última BR muestra una MBG de contorno irregular con alternancia de zonas de adelgazamiento y engrosamiento. La especificidad de estos cambios se ha cuestionado porque también se ha observado desestructuración de la MBG en otras GN mediadas por inmunocomplejos [4]: nefropatía Ig A, hialinosis segmentaria y focal, GN postinfecciosa, GN membranoproliferativa asociadas de síndrome nefrótico. En estas GN es de esperar encontrar depósitos inmunes. La ausencia de depósitos inmunes junto con los cambios ultraestructurales de la MBG y especialmente la demostración mediante IF de la falta de coexpresión de las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 5$ en la MBG son la clave del diagnóstico de SA en este caso.

Por último nos planteamos si estuviese indicado un tratamiento inmunosupresor asociado al tratamiento antiproteinúrico. No hay un tratamiento específico para esta enfermedad y se recomienda el bloqueo del sistema renina-angiotensina, especialmente en los pacientes con proteinuria. Actualmente el tratamiento de elección es el trasplante renal. Se ha sugerido el uso de ciclosporina, pero no hay evidencia científica suficiente[5]. El mecanismo de la insuficiencia renal en estos pacientes todavía no está dilucidado y profundizar en su estudio dará las claves de su prevención y tratamiento.

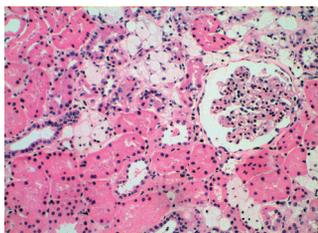


Figura 1

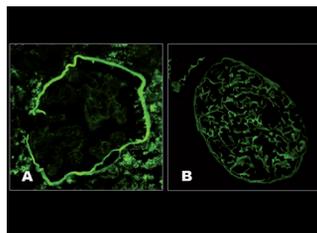


Figura 2

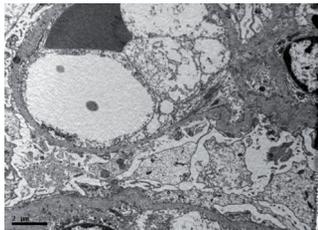


Figura 3

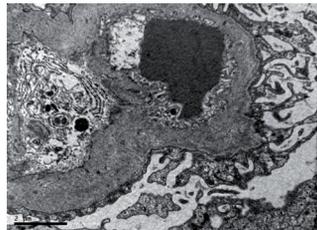


Figura 4

Figura 1: Hematoxilina muestra la presencia de células espumosas intersticiales.

Figura 2: Inmunofluorescencia de la distribución de las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ del colágeno IV.

(A) Falta de expresión de las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 5$ en el paciente. (B) Control.

Figura 3: Microscopía electrónica muestra la MBG con áreas de “membrana fina” y laminación de la lámina densa con fusión amplia de los podocitos.

Figura 4: Microscopía electrónica que muestra MBG con alternancia de áreas de distinto espesor y contorno irregular.

Bibliografía

- 1 Jais JP et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a European Community Alport Syndrome Concerted Action” study. *J. Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2603-2610.
- 2 Grünfeld JP. Renal prognosis in women with hereditary nephritis. *Clin. Nephrol* 1985; 23: 267-271.
- 3 R.Torra. Nefropatías relacionadas con el colágeno IV. *Board Nefrología (SEN). Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.*
- 4 Kashtan CE, Michael AF: Alport syndrome. *Kidney Int* 50 : 1445-1463. 1996.
- 5 Callís L, Vila A, Carrera M, Nieto J. *Kidney Int* 1999; 55: 1051-1056.

CASO 14

MARCADORES DE DESDIFERENCIACIÓN PODOCITARIA EN PACIENTE CON GLOMERULONEFRITIS COLAPSANTE

M^a Dolores Redondo Pachón, Rosa Ortega Salas¹, Cayetana Moyano Peregrín, María López Andreu, Mario Espinosa Hernández, Ana Romera Segorbe, Alberto González Menchén¹, Carlos Pérez-Seoane¹, Fernando López Rubio¹, Pedro Aljama García

Servicios de Nefrología y (1) Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Correspondencia: M^a Dolores Redondo Pachón
Email: dolypa@hotmail.com

Introducción

La glomerulonefritis colapsante (GC) es una entidad relativamente reciente y poco conocida de enfermedad glomerular.

Fue descrita por primera vez en los años 80, definida entonces como una nefropatía asociada a VIH. Posteriormente, se describieron casos de esta lesión renal en pacientes VIH negativos, denominándose GC.

Ha sido considerada como una variante colapsante de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS). Sin embargo, las lesiones a nivel podocitario son diferentes. En la patogenia de la GFS típica, se implica una podocitopenia; mientras que la GC se caracteriza por proliferación podocitaria.

En la actualidad, en las recientes clasificaciones de podocitopatías, se describe como enfermedad glomerular primaria, independiente de GFS. (1)

En la GC, la afectación podocitaria implica la desdiferenciación fenotípica, reflejada en la pérdida de expresión de marcadores de podocito maduro y una “re-expresión” de marcadores de proliferación, típicos de podocito inmaduro.

Presentamos el caso de un paciente con GC, con la relación de los marcadores de desdiferenciación podocitaria, como parte del estudio de este tipo de glomerulopatía.

Caso Clínico

Paciente de 25 años de edad, que ingresa para estudio de insuficiencia renal avanzada y proteinuria en rango nefrótico.

Como antecedentes personales, destaca la presencia de retraso mental leve-moderado desde la infancia. No refería consumo de fármacos, ni otros tóxicos.

Entre los antecedentes familiares, presenta madre y hermana con retraso mental, también desde el nacimiento. Se hizo despistaje de enfermedad renal (sedimento, proteinuria y función renal) a los miembros de la familia, resultando negativa.

Al ingreso, el paciente estaba asintomático, no presentaba edemas ni clínica urémica.

La exploración física fue normal; únicamente, se detectaron cifras de presión arterial elevadas, que se controlaron con dosis bajas de IECA.

Como datos analíticos destacables, el paciente presentaba: creatinina 5.6 mg/dl, urea 112 mg/dl, proteínas totales 5.2 g/dl, albúmina 3.30 g/dl, colesterol total 117 mg/dl (HDL 29 mg/dl, LDL 57 mg/dl). Además, de anemia normocítica-normocrómica, con cifras de hemoglobina 9.7 g/dl y hematocrito 27.8%.

En el análisis de orina, se detectó proteinuria en rango nefrótico, con ratio proteína-creatinina 5.3 mg/mg, y microhematuria.

La serología viral para virus hepatitis B, C y VIH fue negativo. Otras serologías realizadas para Parvovirus B19 y CMV, incluyendo el análisis de PCR, resultaron negativas.

Las inmunoglobulinas en sangre, IgG, IgM, IgA, estaban dentro de rangos de normalidad. El análisis del complemento también fue normal.

El estudio de autoinmunidad, que incluía ANA, ANCA, anti-DNA, fue negativo.

El estudio ecográfico renal mostró unos riñones de tamaño normal y simétricos (Riñón derecho 11.5 cm, Riñón izquierdo 11.7 cm); ambos con parénquima moderadamente hiperecogénico, y disminución de la diferenciación córtico-medular.

Se realizó biopsia renal en la se mostraban 9 glomérulos, 5 de ellos completamente esclerosados y 4 presentaban lesiones de esclerosis segmentaria; en estos últimos, destacaba una hiperplasia e hipertrofia del epitelio visceral (Figura 1), en ocasiones, vacuolizado (PAS +), ocupando el espacio de Bowman pero con epitelio parietal no afecto. Los capilares de estos glomérulos presentaban áreas de colapso y oclusión luminal (Figura 2). El intersticio era edematoso, con moderada infiltración inflamatoria mixta y túbulos muy alterados, con dilatación de luces y epitelio, a veces, necrótico o degenerado y células desprendidas en su luz (Figura 3). El componente vascular no mostraba lesiones.

El estudio histológico se completó con marcadores inmunohistoquímicos: el epitelio visceral hiperplásico expresó un fenotipo no encontrado en otras formas de lesión podocitaria (GM cambios mínimos, GM Membranosa,...), sólo hallado en el riñón fetal (Tabla 1). En nuestro caso hay, por tanto, una pérdida de marcadores de maduración (Vimentina, CALLA o sinaptopodina) con reexpresión de marcadores de proliferación (Ki 67) o dediferenciación (Citoqueratinas, Cam 5.2), incluso, adquiriendo inmunofenotipo macrófágico. (Figura 4)

El paciente evolucionó rápidamente a la insuficiencia renal terminal, y se incluyó en programa de hemodiálisis crónico.

Además, se realizó biopsia de músculo cuádriceps de miembro inferior izquierdo para estudio de posible enfermedad mitocondrial; con la finalidad de estudiar los diferentes complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. Estamos pendientes de resultado definitivo de dicho estudio.

Discusión

Presentamos el caso de un paciente con Glomerulonefritis colapsante y marcadores de dediferenciación podocitaria.

La GC es una forma agresiva de enfermedad renal, caracterizada por proteinuria nefrótica, insuficiencia renal severa y mala evolución, con escasa respuesta a tratamiento; que conduce rápidamente a una insuficiencia renal terminal.

Esta glomerulopatía es una entidad relativamente reciente y poco conocida. Tanto es así, que sigue sin aparecer en los manuales más actuales de la Nefrología española como una entidad clínica independiente.

Esto puede ser, en parte, debido a que las primeras descripciones se hicieron en los años 70, en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria “maligna”. Posteriormente, en los años 80, se definió como nefropatía asociada a VIH. En 1986, Weiss et al. describieron una lesión renal similar en pacientes VIH negativos, que denominaron GC. Desde entonces, ha sido considerada como una variante de GFS. (2)

En los últimos años, hemos asistido a un importante avance en el conocimiento de esta glomerulopatía.

En las recientes clasificaciones taxonómicas de las podocitopatías, se ha considerado como una entidad independiente de GFS, siendo definida como una nueva entidad clínico-patológica. Esto se basa, en que el mecanismo por el que el podocito es dañado en ambas entidades es completamente diferente. Así, mientras que en la GC asistimos a una desdiferenciación y proliferación del podocito; en la GFS, la podocitopenia es la lesión característica. (3)

Morfológicamente, la GC, se caracteriza por colapso global o segmentario de las asas capilares, hiperplasia y proliferación podocitaria (pseudosemilunas). También existe una importante lesión túbulo-intersticial con microquistes, núcleos prominentes, lesión tubular, atrofia tubular y marcados infiltrados intersticiales. (3) El estudio de Inmunofluorescencia es inespecífico. En el microscopio electrónico, es habitual la fusión e hiperplasia podocitaria. Según la etiología, se pueden observar inclusiones túbulo-reticulares (virus, lupus) o alteraciones en las mitocondrias (Nefropatía CoQ2). (4)

Sin duda, el hallazgo más característico de esta entidad es la “disregulación” del fenotipo podocitario. De tal forma que, se pierden marcadores de diferenciación y se ganan otros de proliferación podocitaria. (5)

Por ejemplo, como ocurre en nuestro caso, se pierden (“down-regulation”) marcadores de glomérulo maduro, como CALLA (CD10) y receptor C3b.

En cambio, se expresan (“up-regulation”) marcadores de proliferación, como Ki67, presentes en el glomérulo fetal y ausentes en el adulto.

Incluso, la expresión de novo de marcadores como CD68 en esta glomerulopatía, pueden indicar una “trans-desdiferenciación” del podocito. (Tabla 1) (6)

En cuanto a la etiología, han sido descritas varias formas de esta entidad: formas idiopáticas, formas genéticas y formas secundarias. En la Tabla 2, se muestra una clasificación de las formas de GC.

En nuestro caso, se hizo el estudio de causas secundarias de esta glomerulopatía. Ausencia de antecedentes de ingesta de fármacos, como pamidronato o ácido valproico. Tampoco se detectaron infecciones virales, tales como VIH, CMV, parvovirus B19. No había signos ni síntomas de enfermedades autoinmunes, ocasionalmente relacionadas con esta entidad. (6)

Nuestro paciente, como es característico en la GC, evolucionó rápidamente a la insuficiencia renal crónica terminal y quedó dependiente de diálisis.

La presentación clínica (síndrome nefrótico y rápida evolución de la insuficiencia renal), los hallazgos histológicos (colapso capilar, pseudosemilunas, hipertrofia podocitaria y afectación túbulo-intesticial) y los marcadores de desdiferenciación podocitaria (CALLA, Ki67, CD68, CAM5.2), fueron compatibles con el diagnóstico de glomerulonefritis colapsante.

La historia familiar y personal de retraso mental de nuestro paciente, hace que no hayamos podido descartar, hasta el momento, una enfermedad genética de base, fundamentalmente mitocondriopatía CoQ2, que justifique esta enfermedad. (7)

Por lo que, nuestro actual diagnóstico es GC idiopática.

Por tanto creemos que, además de la clínica y la histología, estos marcadores de disregulación del fenotipo podocitario son una herramienta muy útil y valiosa y deberían formar parte del estudio de la Glomerulonefritis colapsante

TABLA 1 / Fenotipo podocitario en GC

Marcadores	Glomérulo fetal	Glomérulo adulto	GC	Nuestro caso
Sinaptopodina	-	+	-	-
Vimentina	-	+	-	- en células desprendidas
p57	-	+	-	
CALLA	-	+	-	-
C3b receptor	+	+	-	-
p27	-	+	-	
Ki67	+	-	+	+
CD68	-	-	+	+
CaM 5.2	+	-	+	+
CK	+	-	+	+

TABLA 2 / Clasificación de GC

Forma idiopática	Formas genéticas	Formas secundarias
GC idiopática	No-sindrómico Nefropatía CoQ2 Otras Sindrómicas Displasia madíbulos-acral	Infeciosas VIH Parvovirus B19 CMV Asociada a enfermedades Enfermedades autoinmunes Microangiopatía trombótica Enf. Hematológicas malignas Fármacos Bifosfonatos Interferón- α Ácido valproico

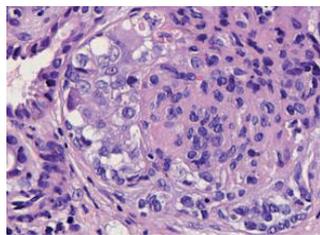


Figura 1

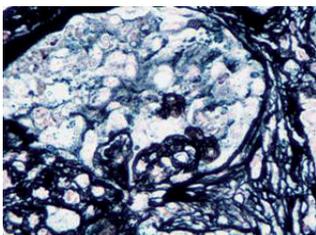


Figura 2

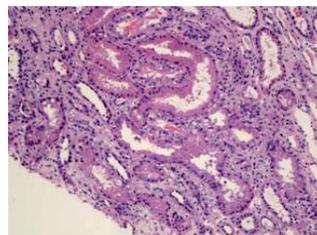


Figura 3

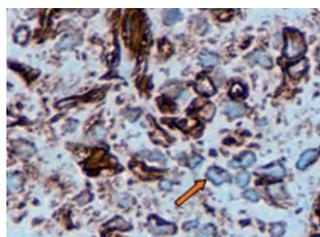


Figura 4.1 (Vimentina)

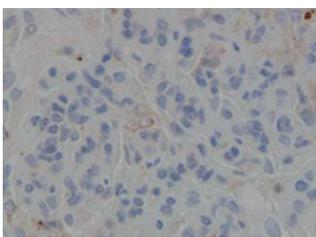


Figura 4.2 (Calla CD10)

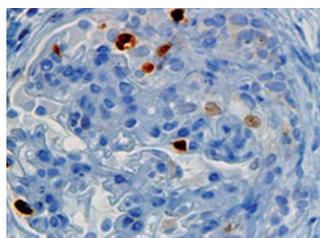


Figura 4.3 (Ki 67)

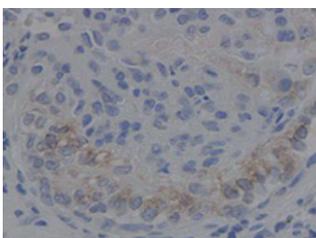


Figura 4.4 (Citoqueratina Cam5.2)

Bibliografía

- 1 Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2007 Jun; 71(12):1205-14.
- 2 Albaqumi M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct; 17(10):2854-63.
- 3 Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 May;2(3):529-42.
- 4 Diemedi-Camassei F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, Caridi G, Piemonte F, Montini G, Ghiggeri GM, Murer L, Barisoni L, Pastore A, Muda AO, Valente ML, Bertini E, Emma F. COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondrial injury with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2773-80.
- 5 Barisoni L, Kopp JB. Modulation of podocyte phenotype in collapsing glomerulopathies. *Microsc Res Tech.* 2002 May 15;57(4):254-62.
- 6 Albaqumi M, Barisoni L. Current views on collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;19(7):1276-81.
- 7 Barisoni L, Diemedi-Camassei F, Santorelli FM, Caridi G, Thomas DB, Emma F, Piemonte F, Ghiggeri GM. Collapsing glomerulopathy associated with inherited mitochondrial injury. *Kidney Int.* 2008 Jul;74(2):237-43.

CASO 15

NEFROPATÍA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY. ENLENTECIMIENTO DEL DETERIORO RENAL CON EL TRATAMIENTO DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMÁTICO

R Torra, Y Arce, M Díaz, J Ballarín

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

Correspondencia: Roser Torra

Email: rtorra@fundacio-puigvert.es

Introducción

La enfermedad de Fabry es en realidad un complejo síndrome con afectación de múltiples órganos de la economía: riñones, corazón, aparato gastrointestinal, ojos, piel, sistema nervioso central y periférico. Los síntomas de la enfermedad de Fabry se inician típicamente en la infancia en forma de acroparestesias. Además los pacientes presentan desde jóvenes unas lesiones papulares purpúricas diseminadas especialmente localizadas en tronco, así como una diaforesis disminuida. Presentan también una lesión corneal típica. La enfermedad progresa lentamente y los síntomas renales, cardíacos y neurológicos suelen aparecer entre los 35 y 40 años.

La causa de la enfermedad es un déficit de la enzima responsable del catabolismo de GB-3: la α -galactosidasa (α GAL). Este descubrimiento permitió realizar desde entonces el diagnóstico de la enfermedad mediante la determinación de los niveles de α GAL.

En 1989 fue identificado y secuenciado el gen que codifica para la α GAL, localizado en el brazo largo del cromosoma X. Se trata de un gen de 12 Kb que contiene 7 exones.

La incidencia de la enfermedad de Fabry no se conoce de forma exacta pero oscila entre un varón afecto de cada 40.000-100.000, sin distinción de razas. Probablemente la incidencia sea superior pues parece que hay formas incompletas de la enfermedad, que afectan preferentemente un órgano con falta de los síntomas más característicos, que no llegan a diagnosticarse.

Antiguamente a la afectación renal de la enfermedad de Fabry se le llamaba enfermedad de Bright. El depósito de GB-3 se inicia en el glomérulo, traduciéndose en una primera fase en una fusión de los podocitos y se asocia a una leve proteinuria y ocasionalmente con microhematuria. La afectación tubular suele ser posterior a la glomerular pero clínicamente el defecto de concentración renal suele aparecer antes que la proteinuria. A medida que evoluciona la afectación renal aparece una insuficiencia renal progresiva y se suele alcanzar la insuficiencia renal terminal entre los 30 y los 50 años aunque no es excepcional que ocurra antes.

Los depósitos en las células epiteliales y endoteliales dan lugar a una expansión mesangial similar a la observada en la nefropatía diabética. También se pueden observar depósitos en células epiteliales del asa de Henle y túbulo distal. Aunque no es habitual, puede haber

depósito de GB-3 en el túbulo proximal dando lugar a aminoaciduria, glucosuria y acidosis tubular renal como en el Sd de Fanconi.

El mecanismo de daño renal, específicamente de glomeruloesclerosis, es debido a cambios isquémicos de la microvasculatura renal, lesión en los podocitos por acúmulo de GB-3 e hiperfiltración por el daño glomérulointersticial existente.

Los depósitos de GB-3 se aprecian en la biopsia renal parafinada como células vacuoladas mediante las tinciones habituales de hematoxilina eosina o PAS. El material acumulado en los lisosomas se puede observar mediante la tinción "Luxol fast blue" que permite identificar lípidos. En tejido criopreservado se pueden ver los depósitos con múltiples tinciones (PAS; Luxol fast blue, Oil red, negro Sudán...). La microscopía electrónica muestra lisosomas aumentados de tamaño por el depósito de GB-3 que son los llamados cuerpos mieloides o cebras por su aspecto lamelado.

En fases avanzadas hay un remplazamiento de las células glomerulares y tubulares por GB-3 así como esclerosis glomerular y depósito de GB-3 en el intersticio lo cual condiciona una atrofia tubular progresiva y fibrosis intersticial. Hay que tener en cuenta que la afectación renal no es uniforme y puede haber glomérulos y áreas intersticiales preservadas. Existe una clara progresión de los depósitos de GB-3 a nivel renal y esta progresión de la expresión anatomopatológica de la enfermedad se correlaciona con una progresiva disfunción renal

Según los estudios del NHI solo un 30% de pacientes con enfermedad de Fabry desarrollan HTA a lo largo de la evolución de la enfermedad.

La presencia de GB-3 en el riñón puede ser medida indirectamente mediante el sedimento urinario. Se han descrito elevados niveles de GB-3 en el sedimento de orina en pacientes con enfermedad de Fabry. Mediante microscopía óptica, demostraron que el 75% de las células existentes en el sedimento de orina de estos pacientes son células epiteliales tubulares. Mediante microscopía electrónica se pueden apreciar los típicos cuerpos de inclusión lamelares, y mediante inmunohistoquímica se demostró que dichas inclusiones son en realidad globotriaosilceramida.

Según los registros de la EDTA cada año inician tratamiento renal substitutivo en Europa, entre 4 y 13 pacientes afectados por la enfermedad de Fabry. La edad media del inicio del TRS es de 42 años. Cabe destacar que un 12% de los pacientes con Fabry en TRS son mujeres. La supervivencia de estos pacientes es significativamente inferior a los que tienen otras nefropatías primarias (41% a los 5 años versus 68%). Las complicaciones cardiovasculares (48%) y la caquexia (17%) son las principales causas de muerte. Un tercio de los pacientes presentan al inicio del tratamiento renal substitutivo una comorbilidad importante, en forma de insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o accidentes vasculares cerebrales.

El trasplante renal no mejora los niveles de galactosidasa A pero suele mejorar las crisis de dolor en la mayoría de pacientes. La supervivencia del injerto no muestra diferencias significativas al compararla con pacientes con nefropatías primarias estándar pero la supervivencia del paciente es ligeramente menor debido a la comorbilidad antes mencionada, aunque es superior a los pacientes en hemodiálisis. La enfermedad no recidiva en el riñón transplantado. Aunque se han visto inclusiones en el endotelio vascular esto parece ser debido a la colonización de la vasculatura del injerto por células del receptor.

Caso Clínico

Paciente varón de 39 años, controlado en Nefrología debido al diagnóstico de la enfermedad de Fabry en infancia. Ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad. Historia de crisis del dolor, varios episodios de hipertermia, palpitaciones y diarrea. Fue referido a los 22 años de edad por proteinuria y se practicó una biopsia renal (figura 1A). Mostró glomérulos normocelulares con células epiteliales viscerales espumosas. El intersticio estaba preservado al igual que los túbulos. En aquel momento su creatinina era 0.6 mg/dl y su TFG era de 90 ml/min. Entre los 22 y 37 años su TFG (MDRD) seguía siendo de 90 ml/min y su proteinuria fluctuó entre 1 y 3 gr/día. Se iniciaron IECA a los 30 años pero el cumplimiento fue irregular por mala tolerancia debido a hipotensión. Siguió controles durante varios años hasta que el tratamiento de reemplazamiento enzimático (TRE) estuvo disponible. En ese momento el estado del paciente era bueno y a la exploración destacaba: varios angioqueratomas en el tronco, un aspecto facial tosco y el resto de la exploración física era normal. Su peso era 75 kg, la presión arterial era 112/75 mmHg, el pulso era 85, y la temperatura era 36°C. En la ecocardiografía mostraba una hipertrofia moderada del VI. Una exploración con lámpara de hendidura mostró la presencia de córnea verticilata. Una RM craneal demostró pequeñas áreas isquémicas. La mutación en el gen α -GAL resultó ser: T1220A. Al inicio del TRE su TFG era de 45 ml/min y la proteinuria era de 2.2 gr/día. No presentó ningún efecto secundario a la medicación y refirió un leve incremento de la sudoración y del ritmo deposicional. Después de 2 años en TRE su TFG había disminuido, con una tasa de 4.5 ml/min/año, a 34 ml/min y la proteinuria subió a 2.7 gr/día. En ese momento se comenzaron otra vez los IECA (Enalapril 5mg/12h) y se realizó una segunda biopsia renal (figura 1B). Esta segunda biopsia renal demostró fibrosis intersticial severa y atrofia tubular. Había abundantes células espumosas en todos los glomérulos. Los depósitos GL-3 eran evidentes en podocitos pero no se detectó ningún depósito endotelial en la ME. Después de 4 años de tratamiento el paciente tiene una creatinina de 2.7 mg/dl y proteinuria de 1.2 gr/día, con una TFG de 27 ml/min. El tratamiento actual del paciente, aparte de la TRE es: sintrom, enalapril 5/12h, simvastatina y alopurinol.

Discusión

Se trata de un típico caso de enfermedad de Fabry con debut en la infancia y afectación renal en la tercera década de la vida. El paciente inició TRE cuando ya existía una ERC estadio III. El TRE no influyó sobre la proteinuria pero consiguió eliminar los depósitos endoteliales de GL-3 y endentecer el deterioro de la función renal. Si el TRE se hubiese podido dar en fases mucho más precoces de la enfermedad es de prever que no se hubiese desarrollado la IR.

El papel de los IECAS como coadyuvantes a la TRE es clave. Así mismo el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular es sumamente importante en este paciente.

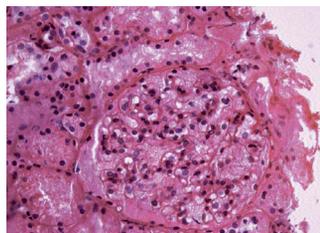


Figura 1a.1

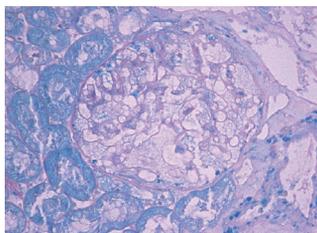


Figura 1a.2

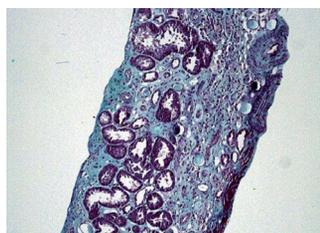


Figura 1b.1

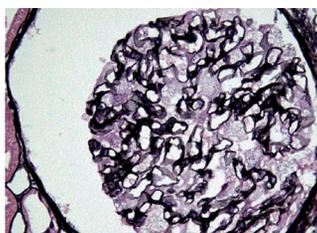


Figura 1b.2

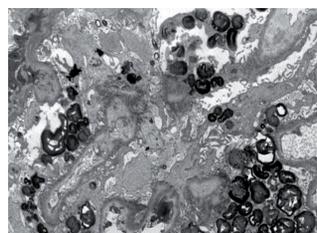


Figura 1b.3

Bibliografía

- 1 Fervenza, FC; Torra, R; Lager, DJ. Fabry disease: An underrecognized cause of proteinuria. *KIDNEY INTERNATIONAL* 73;10:1193-1199, 2008
- 2 Torra, R; Algaba, F; Ars, E, et al. Preservation of renal function in a patient with Fabry nephropathy on enzyme replacement therapy. *CLINICAL NEPHROLOGY* 69; 6: 445-449, 2008
- 3 Torra, R; Ballarín, J. Enfermedad de Fabry. *NEFROLOGIA* 23: 84-89 , 2003

CASO 16

SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO Y ENFERMEDAD GLOMERULOQUISTICA RENAL

Maria Jose Sanahuja¹, Ana M^a García², Isabel Zamora¹, Francisco Vera², Pedro Ortega¹, Jesús Lucas¹

Servicio Anatomía Patológica(2), S. Nefrología Infantil(1), Hospital La Fe, Valencia

Introducción

La enfermedad glomeruloquística (EGQ) se caracteriza desde el punto de vista histológico por la presencia de quistes glomerulares corticales difusos debido a marcada dilatación del espacio de filtración y de la capsula de Bowman con atrofia variable de los ovillos glomerulares. El primer caso se publicó en 1941 y la enfermedad se identificó como una entidad distinta por Taxy y Filmer en 1976.

Estos quistes glomerulares se han descrito en 4 situaciones distintas:

1. En la poliquistosis renal autosómica dominante
2. Asociada a cuadros sindrómicos hereditarios (esclerosis tuberosa, s. orofaciocigital etc)
3. En riñones displasicos
4. Adquirida en la evolución de enfermedades glomerulares y vasculares

Presentamos dos casos clínicos de EGQ secundaria a síndrome hemolítico urémico (SHU):

1º caso

Varón de 21 años de edad en la actualidad, remitido a la Sección de Nefrología Infantil La Fe a los 4.5 años para inclusión en nuestro programa de trasplante. Seis meses antes ingresa en su hospital de referencia por vómitos, dolor abdominal, palidez de piel y mucosa, anemia, hematuria, ascenso de la creatinina, diagnosticandose de SHU atípico.

Evolución rápida a insuficiencia renal terminal (IRT) con hipertensión arterial (HTA) severa, recibió tratamiento con diálisis peritoneal durante 13 meses, realizándose un primer trasplante renal a los 5 años. Presentó dos episodios de rechazo agudo corticosensible. El tercer año de trasplante inicia proteinuria con deterioro progresivo del filtrado glomerular, precisando diálisis a los 7 años postrasplante.

Cuatro meses después recibe un segundo trasplante renal practicándosele en el mismo acto quirúrgico nefrectomía del riñón nativo, cuyo estudio anatomopatológico se describe a continuación.

Pieza de nefrectomía que mide 13 X 7 X 5 cms. Al seccionarlo muestra mala diferenciación córtico medular, con aspecto microquístico esponjoso a modo de fina malla en la zona cortical. En el hilio presenta área de infiltración hemática.

En el estudio histológico se evidencia, en todo el espesor cortical, transformación quística con prácticamente desaparición de estructuras glomerulares. El tamaño de los quistes es variable y, al realizar cortes seriados, se observan en el interior de muchos de los quistes, capilares glomerulares deformados y retraídos, confirmando el origen glomerular de los mismos (Figura 1 y 2). En el interior de los quistes existe un material eosinófilo de aspecto proteináceo que ocasionalmente es hemático.

Entre los quistes quedan islotes de intersticio con pequeños túbulos no atróficos.

En la zona medular no hay quistes, observándose estructuras tubulares de aspecto atrófico y de pequeño tamaño sin conjuntivación intersticial. No se observan elementos heterólogos ni signos de displasia.

Las arteriolas tienen cambios de arterioesclerosis moderada.

2º caso

Varón de 5 años de edad actualmente que a los 3 años inicia cuadro de vómitos y fiebre sin diarrea. Acude a su hospital donde en analítica se objetiva creatinina de 0.3 mg%, sodio 125 mEq/l, con diagnóstico de deshidratación hiponatremica se inicia fluidoterapia, persistiendo febril y posteriormente se observa disminución del volumen de diuresis con proteinuria, hematuria, ascenso de la creatinina (2.4 mg%), anemia con 5-6 esquistocitos / campo, LDH elevada e HTA. Con el diagnóstico de SHU atípico nos lo remiten a nuestra Sección.

Precisa depuración extrarrenal desde el diagnóstico de la enfermedad sin recuperar filtrado glomerular, con crisis de hemólisis que requieren varias transfusiones de concentrado de hemáties. Por HTA incontrolable se practicó nefrectomía de los riñones nativos a los 3 meses del inicio de la enfermedad.

Estudio anatomopatológico: Nefrectomía bilateral, el riñón derecho mide 6 X 5 X 3.5 cms y el izquierdo 5 X 4.5 X 3 cms. Los dos tienen aspecto lobulado, coloración externa violácea y a la sección parénquima intensamente congestivo con mala diferenciación córtico medular. No se observan formaciones quísticas ni aspecto esponjoso.

El estudio histológico de sendos riñones muestran lesiones superponibles. En la zona cortical, existen numerosas nefronas con dilatación variable del espacio de filtración (Figura 3), que albergan ovillos glomerulares con distintos grados de retracción del penacho, y configurando imágenes de transformación glomeruloquística (Figura 4).

Los glomérulos no quísticos son hiper celulares a expensas de elementos mesangiales y endoteliales, con obliteración de capilares y esclerosis del mesangio. No se observan trombos hialinos, pero existen glomérulos muy congestivos.

En el intersticio existe congestión vasculocapilar y moderada conjuntivación con atrofia tubular focal.

En las arteriolas se observa vasculopatía oclusiva, edema y engrosamiento mucoso intimal así como disminución u obliteración luminal.

Se realizó estudio del sistema del complemento apreciando: normocomplementemia, concentración plasmática del factor H normal, no se detectan autoanticuerpos anti-factor H, ni bandas anómalas. En el análisis genético se observan cuatro mutaciones en el gen CHF, todas en el mismo alelo.

Actualmente permanece en hemodiálisis debido a la alta probabilidad de recidiva en el trasplante, a la espera de la comercialización del factor H, descartándose de momento la realización de trasplante combinado hepatorenal.

Los hallazgos histológicos en ambos casos corresponden a transformación glomeruloquística cortical adquirida secundaria a un SHU, aunque con cuadro histológico más severo y extenso en el primer paciente, quizá debido a una mayor evolución temporal del proceso.

En el segundo caso además, existía glomerulopatía difusa proliferativa intracapilar, con estigmas de recurrencia de SHU glomerular y vascular. En ambos casos se observó arterioesclerosis con engrosamiento fibrointimal, más acusado en el segundo paciente.

Discusión

Presentamos dos pacientes con SHU atípico con debut temprano, 4 y 3 años respectivamente. Aunque carecemos de estudio biopsico inicial, que confirme morfológicamente el diagnóstico, clínica y analíticamente los dos procesos corresponden a SHU.

Podemos constatar que ninguno de los pacientes tiene antecedentes familiares de enfermedad renal, y ellos mismos no presentaron alteraciones nefrológicas previas al inicio de su enfermedad.

Tampoco con las técnicas de imagen practicadas al inicio de la enfermedad, sobre todo en el primer caso, se evidenció la existencia de quistes renales.

Por lo tanto pensamos que la transformación glomeruloquística es adquirida y está en relación al SHU, y no con la diálisis, sobre todo en el primero de los pacientes, tanto por la duración de la misma como por la magnitud de los quistes.

La lesión característica de EGQ (dilatación quística del espacio de filtración con colapso y retracción de los ovillos glomerulares), forma parte de un variado espectro de alteraciones quísticas que incluyen enfermedades congénitas (poliquistosis renal autosómica dominante), displasias renales, uropatías obstructivas y múltiples síndromes malformativos, con un carácter familiar sindrómico o esporádico, lo que hace pensar que puede ser expresión de distintas entidades nosológicas.

La aparición esporádica asociada a enfermedades adquiridas es excepcional, y en la literatura se han comunicado únicamente tres casos en niños (1,2,3) y uno en adultos (4).

La EGQ adquirida en adultos se ha relacionado además con enfermedades como la púrpura de Henoch-Schönlein (5), esclerosis sistémica (6), enfermedad de Wegener (7) e incluso con glomerulonefritis mesangial de base inmunológica que debutó con síndrome nefrótico (8).

Tanto la etiología como el mecanismo fisiopatológico de la EGQ es desconocido y se han sugerido hipótesis como factores genéticos, infección y obstrucción ureteral intrauterina, que podrían explicar los casos con base genética, familiar y congénita.

El mecanismo por el cual un SHU puede desencadenar EGQ, todavía no ha sido establecido, ni siquiera si esta secuencia es real. No obstante se han relacionado distintos factores, aunque sin confirmación definitiva, entre los que cabe destacar isquemia asociada a enfermedad vascular severa (4), y estrechamiento de la unión glomérulo túbulo proximal secundaria a isquemia y posterior fibrosis (2,9), si bien este último mecanismo es descartado en estudios de reconstrucción digital glomerular (10).

Queremos resaltar que todos los casos comunicados de EGQ en relación a SHU, comparten alteraciones vasculares severas e hipertensión arterial grave, pero los factores que determinan la transformación histológica glomerular son todavía hoy desconocidos.

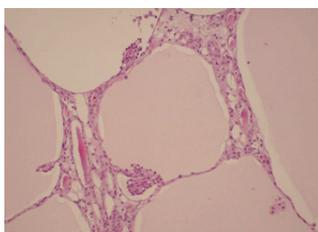


Figura 1

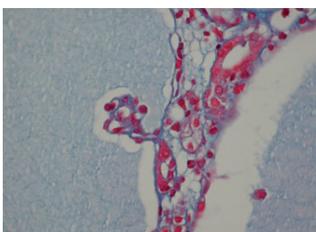


Figura 2

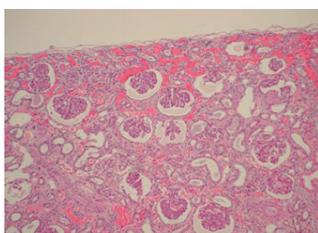


Figura 3

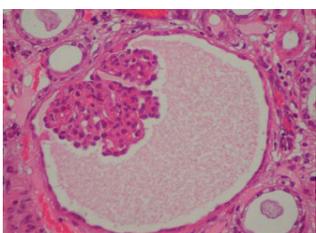


Figura 4

Bibliografía

- 1 Amir G. et al: Acquired glomerulocystic kidney disease following haemolytic-uraemic síndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 614-616.
- 2 Emma F et al: Acquired glomerulocystic kidney disease following haemolytic-uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 557-560.
- 3 Vera-Sempere F. et al: Enfermedad glomeruloquística renal y síndrome hemolítico-urémico: observación clínico-patológica. *Nefrología* 2000; vol XX 5: 459-463.
- 4 Thompson S. J. et al: Glomerulocystic kidney disease associated with haemolytic-uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:131-133.
- 5 Miyazaki K et al: Glomerulocystic kidney disease (GCKD) associated with Henoch-Schoenlein purpura: a case report and review of adult cases of GCKD. *Clinical Nephrology* 2002; 5:386-391.
- 6 Sessa A et al: Glomerulocystic kidney in patient affected with progressive Systemic Sclerosis. *Nephron* 1988; 48: 173-174.
- 7 Crowe A et al: Glomerulocystic kidney disease associated with Wegwerner's granulomatosis and membranous glomerulonephritis: a case report. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:888-890.
- 8 Uemasu J et al: Glomerulocystic kidney in patient with Nephrotic Syndrome. *Nephron* 1991; 57: 491-492.
- 9 Hotta O et al: Pathogenic role of glomerulo-tubular junction stenosis in glomerulocystic disease. *Clinical Nephrology* 1999; 3: 177-180.
- 10 Liu J et al: Digital glomerular reconstruction in a patient with a sporadic adult form of glomerulocystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 216-220.

CASA 16

CASO 17

ENFERMEDAD GLOMERULOQUÍSTICA RENAL EN EL ADULTO

M^a Luisa Suárez Fernández¹, Nelson Fuentes Martínez², José M^a Baltar Martín¹, Primitiva Menéndez Rodríguez², Rafael Menéndez del Llano³, Carmen Díaz Corte¹, Francisco Ortega Suárez¹

(1)Servicio de Nefrología, (2)Servicio de Anatomía Patológica y (3)Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Correspondencia: M^a Luisa Suárez Fernández

E-mail: mlusf@hotmail.com

Introducción

La enfermedad glomeruloquística renal (EGQR) es una entidad poco frecuente, caracterizada por primera vez en 1976 por Taxy y Filmer por la presencia de dilataciones del espacio de Bowman, pudiendo aparecer de forma aislada o formando parte de un amplio espectro de alteraciones quísticas. Estos quistes glomerulares se han descrito en tres contextos clínicos diferentes (1):

1. Formas no sindrómicas esporádicas o hereditarias, presentándose tanto en niños como en adultos.
2. Formas sindrómicas hereditarias, habiéndose descrito en la esclerosis tuberosa, síndrome orofaciodigital, trisomía 13, trisomía 18.
3. Riñones displásicos.

Es más frecuente en la infancia, habiéndose informado en la literatura de veintisiete casos en adultos, estando la mayoría de éstos, asociados a patología extrarrenal o renal.

Presentamos el caso de un paciente adulto que es diagnosticado de enfermedad glomeruloquística aislada.

Caso clínico

Varón de 57 años con alta carga familiar de enfermedad cardiovascular pero sin antecedentes familiares de enfermedad renal. Bebedor importante hasta hace 6 años y fumador de 42 paquetes/año, con los antecedentes de hepatopatía crónica de etiología étilica, hernia de hiato, esofagitis y úlcus duodenal hace 6 años, junto con hipertensión arterial e hiperuricemia con crisis de podagra de más de 20 años de evolución.

Conocido de nuestra consulta externa desde hace 5 años por insuficiencia renal crónica (IRC) leve (Cr 1.6 mg/dl, CCr 71 ml/min) con proteinuria en rango nefrótico (3.45g/24h) y microhematuria (20-25 H/C), decidiéndose realizar biopsia renal percutánea ante los hallazgos de ANAs p. moteado + (1/2560) con antiDNA nativo - y crioglobulinas +. Además presenta IgG elevada e indicios de componente monoclonal kappa en el proteinograma,

siendo la inmunofijación en sangre y orina negativos. En la ecografía abdominal los riñones son grandes, de 14 cm, con parénquima conservado y ecogenicidad aumentada. Se realizó una RM renal encontrándose múltiples quistes corticales subcentimétricos en ambos riñones (Figura 1).

En la biopsia renal se observan 15 espacios quísticos con penachos glomerulares y 2 glomérulos esclerosados. Los quistes corticales se encuentran revestidos por células aplanadas que contienen estructuras de aspecto glomerular con escasos glomérulos cercanos a la normalidad y otros de aspecto vestigial o ausencia de ovillo capilar en estos espacios quísticos (Figura 2 y 3). El intersticio presenta moderada fibrosis con túbulos pequeños con membranas basales engrosadas y otros dilatados conteniendo material eosinofílico (Figura 4). Los vasos presentan un engrosamiento fibroso de la íntima con laminación de la limitante elástica interna. La inmunofluorescencia muestra discreto depósito de IgA a nivel mesangial y C3 a nivel mesangial y tubular, con cadenas kappa y lambda + en luces tubulares.

El diagnóstico es de EGQR, recibiendo tratamiento con doble bloqueo del sistema renina-angiotensina y tratamiento óptimo de la hipertensión arterial, manteniendo a los ocho meses una función renal estable y proteinuria no nefrótica (1.6g/24h).

Discusión

La EGQR esporádica, presentada en adultos generalmente, es poco frecuente, aunque probablemente se haya infradiagnosticada por su evolución insidiosa y por la ausencia de hallazgos clínicos y analíticos asociados (2). De hecho, en la mayoría de los casos en los que se ha diagnosticado, la biopsia renal fue indicada por hallazgos relacionados con otras enfermedades renales como una NTA secundaria a AINEs, un Síndrome Hemolítico-urémico, una Granulomatosis de Wegener, una glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis lúpica, síndrome de Schölein-Henoch y en tres casos presentada como IRC Terminal.

La base genética de las formas del adulto es desconocida, siendo considerados la mayoría de los casos como esporádicos (2). La existencia de casos de EGQR en familias afectadas por la enfermedad poliquística autosómica dominante, ha hecho considerar a aquella una variante fenotípica de la PQHR clásica, pudiendo compartir un mismo defecto genético (3). También se han descrito recientemente otras alteraciones genéticas como la mutación del gen del factor nuclear hepatocítico 1-beta en familias con formas hipoplásicas (4) y mutaciones en el gen que codifica la glicoproteína de Tamm-Horsfall (5). Nuestro paciente carece de antecedentes familiares de enfermedad renal y no presenta malformaciones extrarenales, por lo que lo consideramos un caso esporádico, aunque carezcamos de estudios genéticos, que no hemos considerado indicados.

La indicación de biopsia renal fue la presencia de proteinuria en rango nefrótico y microhematuria junto con el hallazgo de ANAs positivos y un indicio de componente monoclonal en sangre que posteriormente se descartó por inmunofijación en sangre y orina. En los casos de EGQR aislada recogidos en la literatura, la proteinuria era negativa o no nefrótica y la microhematuria ausente, por lo que sospechábamos una nefropatía IgA u otra glomerulopatía asociada que no se demostró a pesar de un discreto depósito de IgA mesangial, el cual es inespecífico así como el contenido eosinofílico tubular. En cuanto a la presencia de anticuerpos antinucleares y la elevación de la inmunoglobulina IgG, se han asociado a la hepatopatía crónica, especialmente a la de etiología alcohólica y en fase activa y de cirrosis (6), estando nuestro paciente diagnosticado por biopsia de hepatopatía crónica de etiología alcohólica.

Los hallazgos en la ecografía abdominal de riñones aumentados de tamaño, hiperecogénicos y con algún quiste cortical de pequeño tamaño, coinciden con los descritos en los casos esporádicos de EGQR del adulto. Se ha realizado una RM renal como estudio complementario ya que la imagen de múltiples quistes corticales subcentimétricos bilaterales se ha definido como un método útil para el diagnóstico (7).

La patogenia de esta enfermedad es desconocida, aunque se han propuesto varios mecanismos implicados como la obstrucción tubular debido a inflamación medular en neonatos en ocasiones relacionada con la toma de fenacetinas u otros tóxicos durante el embarazo, o como un aumento de la presión del espacio glomerular secundaria a estenosis funcional o estructural de la unión túbuloglomerular debida a fibrosis periglomerular (8), aunque ésta no ha sido demostrada en un estudio de reconstrucción tridimensional digital de un cilindro renal de un adulto con una forma esporádica de EGQR (9). La isquemia glomerular, un factor adquirido, podría estar implicada en la génesis de estos quistes y explicar las formas esporádicas descritas en adultos, como aquellas asociadas a microangiopatía trombótica (10). En nuestro caso no hemos identificado ningún factor o condición patogénica.

En conclusión, nuestro paciente representa un caso de enfermedad glomeruloquistica renal esporádica y aislada, no habiéndose demostrado ninguna otra afectación renal salvo afectación vascular secundaria a hipertensión arterial. En la mayoría de los casos aislados en adultos publicados en la literatura, que comentan la evolución de la función renal, ésta es muy variable, desde IRC leve estable hasta debut con IRC terminal.



Figura 1

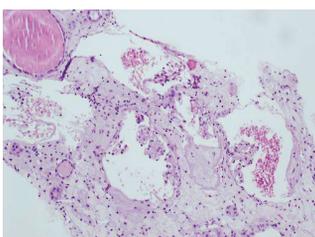


Figura 2

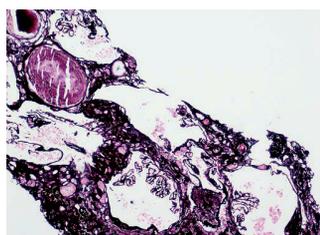


Figura 3

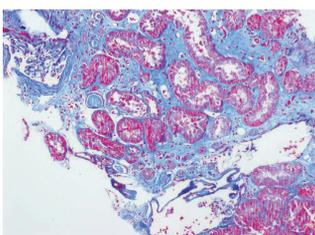


Figura 4

Figura 1: RM renal en la que se observan múltiples quistes corticales subcentimétricos en ambos riñones, el mayor de ellos de 1.2 cm en el polo superior renal derecho. (Corte axial T2)

Figura 2: Glomérulos con marcada dilatación del espacio de Bowman (Hematoxilina-eosina x10).

Figura 3: Quistes revestidos por células aplanadas conteniendo estructuras de aspecto glomerular (Tinción plata metenamina x20).

Figura 4: Intersticio con moderada fibrosis y túbulos atróficos (Tricrómico x10).

Bibliografía

- 1 Sharp CK, Bergman SM, Stockwin JM, Robbin ML, Galliani C, Guay-Woodford LM. Dominantly transmitted glomerulocystic kidney disease: a distinct genetic entity. *J Am Soc Nephrol*. 1997 Jan;8(1):77-84.
- 2 Abderrahim E, Ben Moussa F, Ben Abdallah T, Hedri H, Goucha R, Ben Hamida F, El Younsi F, Kheder A, Ben Maiz H. Glomerulocystic kidney disease in an adult presenting as end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 May;14(5):1276-8.
- 3 Gusmano R, Caridi G, Marini M, Perfumo F, Ghiggeri GM, Piaggio G, Ceccherini I, Seri M. Glomerulocystic kidney disease in a family. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 May;17(5):813-8
- 4 Edghill EL, Oram RA, Owens M, Stals KL, Harries LW, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. Hepatocyte nuclear factor-1beta gene deletions--a common cause of renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb;23(2):627-35.
- 5 Lens XM, Banet JF, Outeda P, Barrio-Lucía V. A novel pattern of mutation in uromodulin disorders: autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2, familial juvenile hyperuricemic nephropathy, and autosomal dominant glomerulocystic kidney disease.. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jul;46(1):52-7.
- 6 Husby G, Skrede S, Blomhoff JP, Jacobsen CD, Berg K, Gjone E. Serum immunoglobulins and organ non-specific antibodies in diseases of the liver. *Scand J Gastroenterol*. 1977;12(3):297-304.
- 7 Borges Oliva MR, Hsing J, Rybicki FJ, Fennessy F, Mortelé KJ, Ros PR. Glomerulocystic kidney disease: MRI findings. *Abdom Imaging*. 2003;28(6):889-92.
- 8 Hotta O, Sato M, Furuta T, Taguma Y. Pathogenic role of glomerulo-tubular junction stenosis in glomerulocystic disease. *Clin Nephrol*. 1999 Mar;51(3):177-80.
- 9 Liu JS, Ishikawa I, Saito Y, Nakazawa T, Tomosugi N, Ishikawa Y. Digital glomerular reconstruction in a patient with a sporadic adult form of glomerulocystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2000 Feb;35(2):216-20.
- 10 Yorioka N, Ogawa T, Oda H, Kushihata S, Yamakido M, Taguchi T. Glomerulocystic kidney disease in a young adult. *Nephron* 1995, 70:353-58.

C
C
A
S
O
T
7

CASO 18

SINDROME NEFRÓTICO EN PACIENTE CON ESCLEROSIS TUBEROSA. POSIBLE PAPEL DE LAS LESIONES MICROGLOMERULARES (MICRO"PEC"OMAS)

Carlos Saus¹, Paula Carrillo¹, Valeriano Henales², Dolores Rodrigo², Diego de Sotto³

(1)Servicio de Anatomía Patológica, (2)Servicio de Radiología, (3)Servicio de Pediatría .
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Correspondencia: Carlos Saus

Email: carlos.saus@ssib.es

Introducción

La Esclerosis Tuberosa (ET) es un síndrome autosómico dominante que afecta alrededor de 1 de cada 6000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por retraso mental, epilepsia y múltiples lesiones hamartomatosas que pueden afectar el cerebro, corazón, ojos, piel, riñones y otros múltiples órganos (1,2).

Las principales manifestaciones clínicas a nivel renal, de la ET, suelen estar asociadas a lesiones ocupantes de espacio, y son la hematuria, el dolor en flanco y la proteinuria. La proteinuria puede apreciarse en un porcentaje no muy elevado de pacientes y puede ser explicada por la hiperfiltración glomerular secundaria a la reducción nefrogénica (tumoral o postquirúrgica) (3). Las lesiones renales más frecuentes en estos pacientes son los quistes simples y los angiomiolipomas. Otras lesiones menos frecuentes son las neoplasias epiteliales malignas, las lesiones intraglomerulares, la glomerulosclerosis focal y segmentaria, la fibrosis intersticial, las microlesiones hamartomatosas, y la linfangioleiomiomatosis del seno renal .

Presentamos el caso de un paciente de 14 años con síndrome nefrótico de 1 año de evolución, corticorresistente. La biopsia renal muestra una lesión intraglomerular en uno de los glomérulos.

Caso Clínico

Paciente de 14 años, diagnosticado de ET a los 7 meses de edad. Epilepsia con Síndrome de West que evoluciona a epilepsia con crisis de ausencia. Brotes psicóticos con agresividad que comenzaron a los 10 años y se autolimitaron 2 años después. Presenta síndrome nefrótico de 1 año de evolución, con escasa respuesta a corticoterapia. En el estudio de imagen ecográfico se observa riñones de tamaño y ecoestructura normal, excepto la presencia de un quiste simple de 0,5 cm en polo inferior del riñón derecho y otro de 0,4 cm en región central del riñón izquierdo. La analítica de urgencias muestra hemograma, bioquímica y pruebas de coagulación normales (urea 28 mg/dl, creatinina 0,53 mg/dl). Sedimento de orina con densidad 1025, proteínas ++, abundantes cristales de fosfato, proteínas/creatinina 2,4 mg/mgs. La biopsia, realizada con control ecográfico

y comprobación in situ de la calidad del material, presenta 14 glomérulos en la muestra procesada para parafina, uno de ellos con esclerosis global (Figura 1). Doce glomérulos presentan un aspecto dentro de la normalidad y un último glomérulo muestra una lesión focal constituida por células grandes localizadas en el mesangio, conservando las luces capilares permeables en periferia. Las células presentaban núcleos vesiculosos grandes, nucleolo visible y amplio citoplasma epiteliode, ligeramente granular, entre las que no se observaba material de tipo membrana basal (Figura 2), y que se rodeaban de un collarite fibrilar colágeno (Figura 3). Las células eran inmunorreactivas para HMB45 (Figura 4) y Desmina, y negativas para citoqueratinas y S100. El material procesado para inmunofluorescencia directa mostró leves depósitos de C3 en mesangio y capilares glomerulares. El material procesado para microscopia electrónica mostraba 8 glomérulos, en los cortes semifinos, de aspecto normal, y a nivel ultraestructural no se encontraron lesiones, a excepción de focal fusión de los pies podocitarios.

Dos años y medio después persiste proteinuria leve y el paciente sigue tratamiento con corticoides y enalapril ocasional, sin objetivarse mejoría clínica. Las recaídas a síndrome nefrótico han ido aumentando en frecuencia e intensidad, precisando dosis más altas de corticoides. El último estudio ecográfico no aporta nuevos hallazgos patológicos.

Discusión

Las lesiones renales son frecuentes en la ET y constituyen la segunda causa de muerte después de las lesiones del Sistema Nervioso Central. Se manifiestan clínicamente en el 54% de pacientes con ET, pudiendo detectarse en el 100% tras un examen postmortem. Clínicamente pueden debutar con hematuria, proteinuria, dolor en flanco o hipertensión. Las entidades más frecuentemente diagnosticadas son los quistes renales y el angiomiolipoma (AML), aunque también puede observarse otro tipo de lesiones, entre ellas las lesiones intraglomerulares (4)

La proteinuria en pacientes con ET se explica generalmente por el efecto compresivo generado por los quistes renales o tumores propios, con hiperfiltración y glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria. En nuestro caso se apreciaban por ecografía únicamente 2 lesiones quísticas de pequeño tamaño (0,4 y 0,5 cm), sin evidencia de lesiones tumorales, por lo que no había lesiones que pudieran hacer efecto compresivo. Los glomérulos, de apariencia normal, presentaban únicamente depósitos de C3 y sólo uno de los glomérulos mostraba una lesión intraglomerular. No se encontraron otras alteraciones glomerulares (microscopia óptica, inmunofluorescencia directa, microscopia electrónica), que pudieran explicar la proteinuria del paciente.

El AML es un tumor mesenquimal benigno constituido por tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos atípicos. La presencia de lesiones intraglomerulares asociadas a AML ha sido descrita en varias ocasiones, en 1930 por Feriz et al (5), 1973 por Shinahara et al (6), 1988 por Nagashima et al (7) y 2000 por Kilicaslan et al . Estas lesiones glomerulares pueden estar constituidas por adipocitos, células de músculo liso y células epitelioides, que se disponen en el ovillo glomerular. Inmunohistoquímicamente pueden mostrar positividad para marcadores melanocíticos (HMB45 y MelanA), marcadores de músculo liso (actina y calponina) y también para CD68, enolasa neuroespecífica, S100, receptores de estrógeno, progesterona y desmina. Los marcadores epiteliales son negativos.

Cuando estas lesiones son microscópicas e intraglomerulares (“micropecomas glomerulares”), la membrana basal de los capilares muestra continuidad con las mismas, sugiriendo un origen intraglomerular y no una infiltración por una lesión localizada fuera del glomérulo (8).

El origen de estas células parece ser la célula epitelioides perivascular (PEC) que tiene como caracteres distintivos una apariencia epitelioides, una distribución perivascular y positividad intracitoplasmática para HMB45 (9). Esta célula está presente constantemente en todos los tumores del grupo de los llamados PEComas, que constituyen una entidad ampliamente aceptada y relacionada con las alteraciones genéticas de la ET y que pueden verse en diferentes órganos, y en el riñón, en forma de AML clásico, quístico, epitelioides, microscópico (microhamartoma), oncocitoma-like, lesiones intraglomerulares y linfangioleiomiomatosis. Recientemente se han descubierto alteraciones cromosómicas recurrentes en la PEC (10).

En conclusión, la afectación renal en la ET es frecuente, constituyendo la causa más importante de morbilidad y la segunda causa de muerte en estos pacientes. Las lesiones intraglomerulares descritas se consideran poco frecuentes y generalmente están asociadas a AML, considerándose que tienen un origen común en la PEC y compartiendo características morfológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales.

Planteamos la posibilidad de que las lesiones intraglomerulares de la ET, que consideramos verdaderos “micropecomas” pueden jugar un papel en la proteinuria de estos pacientes, ya sea porque actúen como una glomeruloesclerosis focal y segmentaria en sí misma, o porque sean el desencadenante de la misma.

Por otro lado enfatizamos la importancia de reconocer estas lesiones porque pueden ser indicativas de ET. En los pacientes con este tipo de lesiones es necesario un control evolutivo clínico y radiológico.

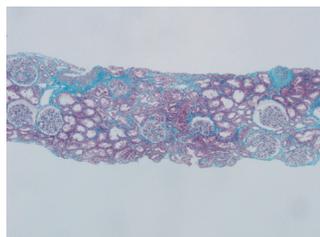


Figura 1

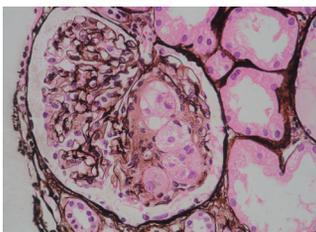


Figura 2

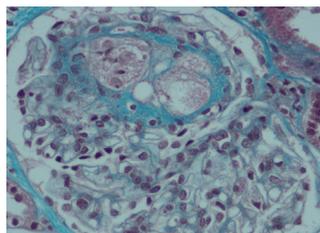


Figura 3

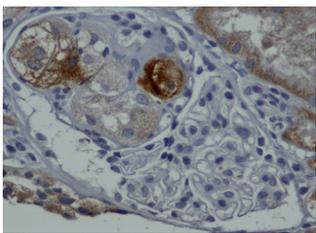


Figura 4

Figura 1: Tricrómico de Masson 40x. Glomérulo con esclerosis global en uno de los extremos .

Figura 2: Técnica de MOVAT 400x. Lesión intraglomerular. Células grandes localizadas área mesangial

Figura 3: Tricrómico de Masson 400x. Lesión intraglomerular. Collar de colágeno .

Figura 4: HMB45 x400. Positividad citoplasmática

Bibliografía:

- 1 Winterkorn EB, Daouk GH, Anupindi S, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1189-1193
- 2 Martignoni G, Pea M, Rocca PC, Bonetti F. Renal pathology in the tuberous sclerosis complex. *Pathology* 2003; 35(6): 505-512
- 3 Ben Hamida F, Gorsane I, Gharbi C, Kaaroud H, et al. Atteinte rénale au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Rev Med Interne* 2006;27: 836-842
- 4 Fatihi EM, Khanfri N, Nang A, Ghafel Ch, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *Ann Med Interne* 2003 ; 154 (4): 255-258
- 5 Feriz H. Ein Beitrag zur histopathologie der tuberoesen Sklerose. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1930;78: 690-768
- 6 Shinohara S, Kosugi Y, Fujitani K, et al: Clinical aspects of tuberous sclerosis. Early symptoms and electroencephalogram of patients and their relatives. *Brain Nerve* 1973; 25: 1317-1334
- 7 Nagashima Y, Ohaki Y, Tanaka Y, Misugi K, Horiuchi M. A case of renal angioliopoma associated with múltiple and various hamartomatous microlesions. *Virchows Archiv A Patol Anat* 1988; 413: 177-182
- 8 Kilicaslan I, Gulluoglu MG, Dogan O, Oysal V. Intraglomerular microlesions in renal angiomyolipoma. *Hum Pathol* 2000; 31: 1325-8
- 9 Zamboni G, Pea M, Martignoni G, et al. Clear cell "Sugar" tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am J Surg Pathol* 1996;20:722-730
- 10 Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008;452:119-132

88

1

O

S

A

C

CASO 19

FIBROSIS SISTÉMICA POR GADOLINIO EN INSUFICIENCIA RENAL AVANZADA

Angel Rodriguez Jornet¹, Francisco Javier Andreu Navarro², Ruth Orellana Fernández²

Servicios de (1)Nefrología y (2)Patología. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell

Correspondencia: Angel Rodriguez Jornet

Email: arodriguez@tauli.cat

Introducción

La fibrosis nefrógena sistémica (FNS) es una nueva enfermedad descrita exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal (IR) y expuestos a contraste radiológico con gadolinio. Se le asocia una importante morbi-mortalidad, con evolución dolorosa e incapacitante. Existe una fase aguda tras la exposición al gadolinio, caracterizada por una respuesta inflamatoria que abarca al metabolismo del hierro, y una fase crónica en que predomina la fibrosis sistémica progresiva.

En el año 2000, se describieron los primeros casos de Dermatopatía fibrosante nefrógena esclerodermiforme en Estados Unidos (1). Posteriormente se han descrito como FNS, sobretudo en Europa y Estados Unidos (2, 3). Describimos el primer caso conocido en nuestro país.

Caso clínico

Paciente de 63 años de edad con antecedentes personales de: alergia cutánea al bisoprolol, exfumador: dos paquetes/día, enolismo: 150 gr/día, hipertensión arterial de 13 años de evolución, hipercolesterolemia, neoplasia laríngea diagnosticada hacía 12 años, tratada mediante laringectomía, sin radioterapia; bronquitis crónica simple, ulcus duodenal *helicobacter pilorii* positivo en 1999, año en el cual presentó una hemiparesia derecha por hematoma parenquimatoso cerebral izquierdo. Presentaba arteriosclerosis carotídea bilateral, y ateromatosis aórtica con aneurisma de aorta suprarrenal de 3,8 cm de diámetro. Por el accidente vascular cerebral de 1999 se le detectó IR crónica (C) secundaria a una nefropatía isquémica por estenosis crítica del ostium de la arteria renal d^a con riñón derecho atrófico, más ateromatosis de arteria renal izquierda. Entre febrero-1999 y marzo-2000, se le practicaron al paciente 4 angiorresonancias magnéticas (ARNM) con gadolinio, dos de troncos supraaórticos (TSA), una aortorrenal, y una aórtica toracoabdominal. Posteriormente se realizó una quinta ARNM por claudicación intermitente e IR progresiva. Presentaba entonces creatininas plasmáticas entre 2,8 y 4 mg/dl y aclaramientos de creatinina inferiores a 30 cc/min.

En febrero-2000 el paciente ingresó por cuadro tóxico y disnea, detectándose un derrame pleural derecho cuyo estudio demostró un exudado linfocitario con ADA negativo, BK, cultivos y citologías negativos. Biopsia pleural: pleuritis fibrinosa con presencia de células

gigantes a cuerpo extraño (cristales de colesterol), sin granulomas, con tinciones para micobacterias y amiloide negativas, con ausencia de signos histopatológicos de malignidad. TAC toracoabdominal: mostró el derrame pleural más paquipleuritis, banda periaórtica torácico-abdominal compatible con fibrosis retroperitoneal atípica, y de grasa perirrenal bilateral. Biopsias de grasa subcutánea abdominal y perirrenal negativas para amiloide, compatibles con reacción fibroblástica. Se realizó talcaje pleural y corticoterapia, con cobertura tuberculostática. La analítica sólo mostraba alteración en parámetros inflamatorios de carácter inespecífico, con inmunología normal y/o negativa.

La evolución posterior siguió siendo tórpida, con astenia, anorexia, pérdida de peso, náuseas, inestabilidad cefálica en bipedestación, claudicación intermitente. La última AngioRNM de TSA mostraba una doble estenosis de la carótida interna d^a, la mayor del 80%, y del 45% en la izd^a. En diciembre-2000 fue intervenido, observando el cirujano vascular un tejido subcutáneo endurecido que afectaba a los vasos, por lo que tomó muestras biópsicas que demostraron un tejido fibroadiposo compatible con una adventicia gruesa, con ocasionales linfocitos; la placa arterial extirpada mostraba ateromatosis, fibrosis, calcificación distrófica focal y trombosis sobreañadida.

En marzo-2001, el paciente inició hemodiálisis periódica por IRC terminal. Posteriormente, ingresó por persistir el cuadro tóxico con kTV > 1, Hb 10,3, aclaramiento de creatinina residual de 5 ml/min. Inmunología, incluidos anticuerpos antifosfolípido, negativa.

Posteriormente, enfermería constata dificultad en las punciones venosas, destacando la presencia de piel endurecida, rugosa. En julio-2001 se trombosa la fístula arteriovenosa (punciones repetidas y dificultosas). Se colocó un catéter tunelizado permanente.

Semanas después, persiste el cuadro tóxico, con náuseas, vómitos ocasionales, diarrea, febrícula, analítica con parámetros inflamatorios elevados, signos progresivos de malnutrición, leucocitosis 24100, trombocitosis 528000. Rx tórax: derrame pleural derecho. Cultivos negativos. Finalmente, el paciente fallece en agosto-2001.

La **necrópsia** demostró un proceso fibrosante sistémico, con afectación de pelvis menor, retroperitoneo (Figura 1), en coraza alrededor de riñones (Fig 2), glándulas suprarrenales y páncreas, abarcando espacio periesplénico y perihepático; y mediastínico, en coraza alrededor de pericardio, arco aórtico y grandes vasos; y paquipleuritis derecha con fibrosis calcificada (Fig 3). Se apreciaron también: pancreatitis crónica fibrosa asociada, atrofia testicular, fenómenos de enfermedad aterombólica, hipertrofia ventricular izd^a, y hepatopatía fibrosa crónica, en el contexto de un paciente con arteriosclerosis generalizada severa, con repercusión renal -nefroangiosclerosis bilateral con atrofia renal derecha- (Fig 4), encefálica -infarto antiguo quístico izquierdo a nivel de ínsula-, de colon -colitis isquémica rectosigmoide.

Discusión

El contraste usado más frecuentemente en las ARNM ha sido el gadolinio, compuesto totalmente inocuo en presencia de función renal normal. Sin embargo, desde la óptica nefrológica hay que conocer tres aspectos: el primero y principal es la FNS, descrita inicialmente como Dermopatía fibrosante. Segundo, la posibilidad de que el gadolinio a altas dosis pueda producir fracaso renal agudo; y tercero, que la administración de gadolinio se asocia a la posibilidad de presentar alteraciones artefactuales de laboratorio, siendo la pseudohipocalcemia la principal. En base a estos posibles problemas, la indicación nefrológica de administrar gadolinio, especialmente a partir de IR grado III, ha de ser soslayada según la dualidad riesgo-beneficio, que se contemple (4).

El gadolinio es un elemento derivado de tierras raras, con propiedades ferromagnéticas. Más de 200 millones de personas han sido expuestas a sus derivados hasta el año 2004 (5). El gadolinio en forma libre e iónica es tóxico, se deposita en tejidos, altera los canales celulares del calcio, la neurotransmisión e interfiere con enzimas celulares (6). Por ello se administra en forma de “chelate” (molécula con capacidad absorbente para cationes metálicas). La FDA norteamericana ha validado cinco derivados para la administración en ARNM (6). Con el tiempo se ha visto que el aclaramiento renal es muy importante para determinar la farmacocinética de estas moléculas. La IR estadio V determina una eliminación muy mermada de estos derivados, favoreciendo su depósito en tejidos, mientras que en estadios III y IV, el riesgo de toxicidad estaría menos claro. La gadodiamida es el agente más frecuentemente relacionado con el cuadro clínico, aunque es probablemente la molécula más ampliamente usada. La exposición a estas sustancias no es el único factor que conduce a la aparición de la FNS. Se necesitan otros cofactores, la IR avanzada sería el más claro. Otros barajados han sido la acidosis, la administración ev de hierro y/o eritropoyetina, hiperfosfatemia extrema, etc (6). En pacientes con IR, el metabolismo del Fe puede jugar un papel esencial en la patogenia de la enfermedad: el tratamiento con dosis elevada de Fe ev, una capacidad reducida de fijación del Fe a transferrina y hemosiderina (malnutrición, proteinuria importante), sepsis, estado inflamatorio crónico, etc, facilitarían la aparición de FNS (7). La existencia de un estudio piloto donde se detecta gadolinio en 4 de 13 muestras tisulares de 7 pacientes diagnosticados de FNS, puede ser definitivo en la demostración del papel patogénico del gadolinio en esta entidad clínica (8).

Las manifestaciones de la FNS fueron inicialmente descritas en la piel, para después describirse, como en nuestro caso, en músculos, diafragma, pleura, pericardio, miocardio, duramadre, vasos sanguíneos, etc (7, 9). Las series descritas siempre son casos observacionales, retrospectivos, por lo que la aseveración inequívoca de la causa (administración de gadolinio) y el efecto (la enfermedad) siempre puede ponerse en duda, como dudas existen en los cofactores necesarios para que aparezca la enfermedad. Hay experiencias que hablan de la presentación de la FSN dependiendo de la dosis administrada de gadolinio (10). En nuestro caso la dosis total ha sido de difícil cuantificación, pero evidentemente fue importante. Recibió más de un derivado de gadolinio, en dos ocasiones gadodiamida. Creemos que la exposición (causa) y el efecto (FNS) son claras en nuestro caso.

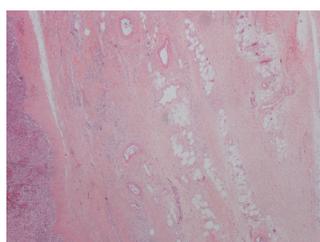


Figura 1



Figura 2

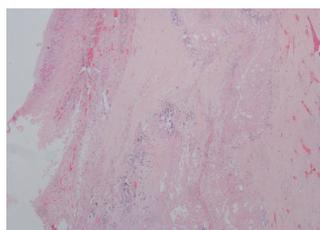


Figura 3

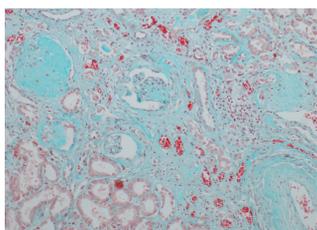


Figura 4

Figura 1. La imagen muestra la fibrosis retroperitoneal severa aparecida en el estudio necrópico (HE x 4).

Figura 2. Fibrosis esplenorenal severa entre ambos tejidos renal y esplénico (Tricrómico de Masson x 4)

Figura 3. Paquipleuritis fibrosa calcificada (HE x 4)

Figura 4. Nefroangiosclerosis severa (Tricrómico de Masson x 40)

Bibliografía

- 1 Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1001.
- 2 Marckmann P, Skov L, Rossen K, Goya Heaf J, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3174-3178.
- 3 Othersen JB, Maize JC, Woolson RF, Budisavljevic MN. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3179-3185.
- 4 Penfield JG, Reilly jrRF. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 654-668.
- 5 Thomsen HS. Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. *Ur Radiol* 2004; 14: 1654-1656.
- 6 Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: A cause for concern. *Sem Dial* 2007; 20: 1-4.
- 7 Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2636-2643.
- 8 High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 21-26.
- 9 Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 209-212.
- 10 Kallen AJ, Jung MA, Cheng S, Hess T, Turabelidze G, Abramova L, Arduino M, Guarner J, Pollack B, Saab G, Patel PR. Gadolinium-containing magnetic resonance imaging contrast and nephrogenic systemic fibrosis: A case-control study. *Am J Kid Dis* 2008; 51: 966-975.

G
1
O
S
A
C

CASO 20

MIELOMA MÚLTIPLE Y NEFROPATÍA POR CILINDROS TRAS 10 AÑOS DE TRASPLANTE RENAL

Antonio Romero Alcántara¹, Isabel García González², Eugenia Sola Moyano¹, M^a José Romero Alcántara³, Miriam León Fradejas², Alicia Bailen³, Verónica López Jimenez¹, Domingo Hernández Marrero¹

(1)Servicio de Nefrología; (2)Servicio de Anatomía Patología; (3)Servicio de Hematología Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción

El Mieloma Múltiple (MM) es una gammapatía monoclonal maligna que se caracteriza por proliferación neoplásica de un clon de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal. La afectación renal en el curso del mieloma es una complicación frecuente con variados patrones morfológicos siendo la nefropatía por cilindros de cadena ligera (CL) o “riñón de mieloma” la forma predominante seguida de la amiloidosis tipo AL y de la enfermedad por depósitos de inmunoglobulinas monoclonales.

En contraste con la alta incidencia de síndrome linfoproliferativo postrasplante, la ocurrencia de mieloma múltiple (MM) es extremadamente rara en el postrasplante renal, habiéndose comunicado unos 20 casos, la mayoría sin afectación del injerto renal. De los casos que tenían patología renal lo habitual era por recidiva de la nefropatía previa asociada a disproteinemia y no de novo como en nuestro caso.

Caso Clínico

Paciente de 75 años con insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis membranosa con semilunas difusas, Ac antiMBG negativos. Tratada con esteroides y ciclofosfamida sin respuesta. Inicio de hemodiálisis en marzo de 1996.

Trasplante renal de donante cadáver en Marzo 1998 en tratamiento con esteroides, ciclosporina y micofenolato. Recuperación de la función renal manteniéndose estable, con Cr 0.9-1 mg/dl.

Buena evolución posterior. En Julio 07 consulta por edemas, comprobándose un deterioro de la función renal de 1,5 a 2 mg/dl. En los meses posteriores, la función renal se mantiene estable, pero desarrolla proteinuria en rango nefrótico, anemia y dolores óseos generalizados.

En Diciembre del año 2007, ingresa por edemas generalizados, disnea, hipercalcemia y deterioro de la función renal (2,4 mg/dl) con proteinuria de 9g / 24 horas.

La **biopsia renal** contenía un máximo de 11 glomérulos, 8 globalmente esclerosados y los restantes sin alteraciones ópticas. Destacaba la presencia de cilindros intratubulares de variables tamaños de aspecto rígido. Numerosos cilindros estaban rodeados por

macrofagos y células gigantes multinucleadas (Fig.1 y 2). El intersticio presentaba extensa fibrosis e infiltración inflamatoria compuesta por linfocitos, preferentemente T, monocitos y células plasmáticas. (Fig. 3) Las arterias mostraban engrosamiento fibroelástico intimal. En el estudio de Inmunofluorescencia los cilindros intratubulares se teñían con ambas cadenas ligeras Kappa y Lambda.

Ante los hallazgos morfológicos sospechosos de mieloma se realiza proteinograma, con un dudoso pico monoclonal en la fracción gamma. La inmunolectroforesis sérica muestra presencia de banda monoclonal tipo Lambda, y la inmunolectroforesis en orina cadenas ligeras tipo kappa. Se realiza aspirado de MO siendo diagnosticada de mieloma de cadenas ligeras con infiltración de medula ósea de células plasmáticas del 45%, algunas con nucleolos. Citometría con infiltración del 30% fenotipo mielomatoso con monoclonalidad lambda. Cadenas ligeras lambda (8 gramos/litro) en sangre. La función renal se deteriora rápidamente necesitando la paciente tratamiento sustitutivo renal. La paciente es tratada con quimioterapia tipo VAD (Vincristina, adriamicina y dexametasona) sin mejoría. Evolución posterior con empeoramiento progresivo general y exitus.

Discusión

La nefropatía por cilindros de CL es el patrón más frecuente de afectación renal en las disproteinemias y tras su diagnóstico por biopsia el 90% de los pacientes tienen MM por lo que clásicamente se la conoce como “riñón de mieloma” (1). Es una de las complicaciones más severas del MM.

Los hallazgos de Microscopía óptica incluyen daño tubular diseminado y característicos cilindros tubulares en la nefrona distal. Los cilindros suelen teñirse en IF con la CL kappa o lambda especialmente al principio de la enfermedad o en casos agudos cuando no han sido cubiertos por la proteína de Tamm Horsfall.

Aunque prácticamente son patognomónicos, cilindros similares han sido descritos en macroglobulinemia de Waldeströng, insuficiencia renal aguda, carcinoma de tiroides y carcinoma de páncreas. Artículos recientes refieren que pacientes trasplantados renales tratados con rapamicina desarrollan cilindros intratubulares indistinguibles de los de la nefropatía por cilindros mielomatosos (2).

El mecanismo base de esta nefropatía parece ser la agregación de las CL y la proteína de Tamm Horsfall y subsecuente obstrucción del túbulo distal. Factores desencadenantes han sido descritos la deshidratación, la hipercalcemia, las infecciones agudas y el tratamiento con antibióticos nefrotóxicos (3,5)

El mecanismo por el cual se produce gammapatía monoclonal después del trasplante no está claramente demostrado. Dentro de los mecanismos responsables de desarrollo de los trastornos linfoproliferativos en los pacientes trasplantados, tiene un papel crucial el tratamiento inmunosupresor, y sobre todo, si éste es muy agresivo. (4)

Una hipótesis de la producción de esta gammapatía podría ser la disminución de linfocitos T mediados por el sistema inmune desencadenados por una infección viral, que podrían producir una proliferación de linfocitos B. Se ha descrito en niños con inmunodeficiencia combinada severa que se trasplantan de médula ósea, una alta incidencia de gammapatías transitorias. (6)

Se ha visto que la transformación de gammapatía a mieloma en el pòstrasplante ocurre de forma tardía, aproximadamente una década posterior. Entonces, el diagnóstico de gammapatía postrasplante tiene dos implicaciones potencialmente diferentes: en el postrasplante temprano podría ser un precursor del linfoma y años más tarde, habría una

transformación a mieloma múltiple; luego el tratamiento inmunosupresor tiene un papel fundamental en el desarrollo del mieloma. (6,8)

Otra hipótesis sería que la activación o la reactivación del virus de Epstein-Barr, podría producir una proliferación descontrolada linfocitaria, y esto generaría plasmocitomas. Sin embargo, el incremento de algunas citocinas, tales como la IL-6 y la IL-10 ha sido considerado como uno de los mecanismo implicados en la proliferación descontrolada mediado por la inmunosupresión de los pacientes trasplantados. (Cacciola 7).

Por otro lado, se ha observado en estos pacientes una expansión anormal de linfocitos T supresores que producirían una inversión del cociente CD4/CD8 lo cual podría ser significativo. (7)

Finalmente, en nuestro paciente no hemos podido observar ningún factor desencadenante en la formación del mieloma múltiple. Así, pensamos que la inmunosupresión durante un largo período de tiempo en los pacientes trasplantados podrían, en pacientes predispuestos, tener un papel crucial en la disregulación del sistema inmune, con la formación de clones linfocitarios anormales que se transformarían en células plasmáticas. Éstas originarían cadenas ligeras con el posterior desarrollo de MM en estos pacientes.

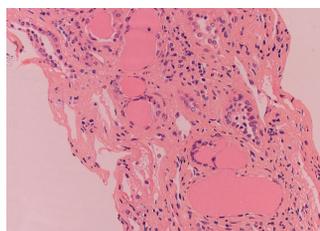


Figura 1

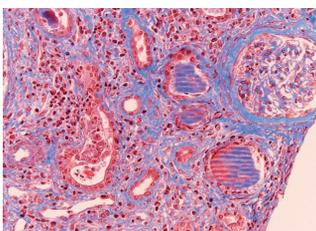


Figura 2

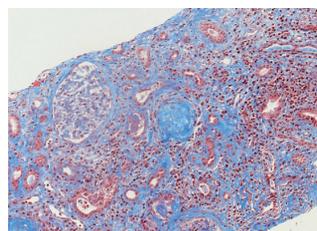


Figura 3

Figura 1: Nefropatía por cilindros de CL. HE.

Numerosos cilindros hialinos de aspecto compacto afectando a nefronas distales.

Figura 2: Nefropatía por cilindros de CL. Masson. Apariencia policromatofila de los cilindros intratubulares y reacción macrofágica periférica en uno de ellos.

Figura 3: Nefropatía por cilindros de CL. Masson. Severa fibrosis intersticial. Infiltración inflamatoria inespecífica.

Bibliografía

- 1 Markowitz G. Disproteinemia and the kidney. *Adv Anat Pathol.* 2004. 11 (1): 49-63.
- 2 Smith K, Wrenshall L, Nicosia R, Pichler R, Mars C, Alpers C, Polissar N, Davis C. *J Am Soc Nephrology.* Delayed graft function and cast nephropaty associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J Am Soc Nephrology.* 2003, 14: 1037-1045
- 3 Taheri D, Chehrei A, Fesharakizadeh M, Seyrafean S, Shahidi S, et al. Recurrent multiple myeloma following renal transplantation:a case report. *Transplant Proc.*2007 May;39(4):1063-5.
- 4 Dagher F, Sammett D, Abbi R, Tomasula JR, Delaney V, Butt KM. Renal transplantation in multiple myeloma. Case report and review of the literature. *Transplantation* 2006 Dec 15;62(11):1577-80.



- 5 Caillard S, Agodoa LY, Bohlen EM, Abbott KC. Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation* 2006 Mar 27;81(6):888-95.
- 6 Andrés A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 Oct;56(1): 71-85.
- 7 Cacciola E, Giustolisi R, Guglielmo P, Cacciola E. Múltiple myeloma and renal transplant. *Haematologica* 1994;79:73-5.
- 8 Passweg J, Thiel G, Bock A. Monoclonal gammopathy after intense induction immunosuppression in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11:2461-5.

Caso 21

NEFROPATÍA POR VIRUS BK Y ADENOCARCINOMA VESICAL

Juan M. Mosquera¹, Eduardo Vázquez-Martul¹, Jorge Pombo Otero¹, Constantino Fernández-Rivera², Angel Alonso², Francisco Valdés Cañedo²

Servicios de (1)Anatomía Patológica y (2)Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Correspondencia: Juan M. Mosquera / Eduardo Vázquez Martul
E-mail: Juan.Mosquera.Reboredo@sergas.es / evazmar@canalejo.org

Resumen historia clínica

Mujer de 38 años. Diabetes Mellitus tipo I de 16 años de evolución. HTA controlada. Anemia (a tratamiento con EPO). Hipercolesterolemia. Neuropatía óptica. Polineuropatía en MMII. Hemodiálisis desde junio 1999. Trasplante reno-pancreático el 11/9/01.

Donante cadaver varón de 9 años muerto por TCE.

Donante: grupo 0 A2/A- B8/B37 DR3/DR10. CMV -

Receptora: grupo 0 A1/A2 B8/B50 DR1/DR9. CMV +.

Prueba cruzada negativa.

Tratamiento: Prednisona, Micofenolato y Tacrolimus. Profilaxis con ganciclovir.

Evolución

⌘ **Complicaciones postquirúrgicas:** Fístula arterio-venosa en injerto pancreático resuelta. Hematoma perirrenal del injerto. Tratamiento conservador con buena evolución, disminución progresiva de creatinina. y ausencia de necesidad de insulina.

⌘ **Evolución un mes postrasplante.** Función pancreática: Hiperglucemia asociada a toxicidad por anti-calcineurínicos. Reconversión a rapamicina. Buena evolución con normalización de glucemia. Amilasa y lipasas en niveles normales.

Función renal: deterioro de función en relación con uropatía obstructiva que se resuelve con colocación de NPC y sonda doble J. Infección urinaria y bacteriemia por E.Coli. Se retira la sonda. Buena función renal al alta con Cr 0,9 mg/dl.

⌘ **Cuatro años postrasplante(Septiembre 2005):** Cuadro de 1 mes de evolución con náuseas y vómitos. Deterioro de función renal. (Cr 2,5 mg/dl. Proteinuria 0,5g/24h). Ecografía y pruebas digestivas normales. Se decide realizar citología de orina que no muestra alteraciones significativas y biopsia renal.

El examen histopatológico de la biopsia demostró un componente inflamatorio intersticial rico en polimorfonucleares y células monocíticas y aisladas células plasmáticas con tubulitis focal. El espacio intersticial estaba ensanchado con edema e inicio de fibrosis.

Los túbulos mostraban importante descamación y alteraciones citopáticas con núcleos grandes, "vacíos" sugestivas de infección vírica. (Figura 1). Inmunohistoquímica para CMV negativa. Se plantea el diagnóstico diferencial entre rechazo celular y nefropatía vírica. Clínicamente se considera como rechazo celular y se pautan 3 bolos de esteroides.

Mala respuesta al tratamiento por lo que se decide realizar nueva citología de orina y nueva biopsia 10 días después de la primera. El examen citológico mostró abundantes polimorfonucleares, células descamadas de vías urinarias y presencia de células "decoy". La biopsia muestra una histología similar a la previa.

Se realiza PCR para detección de genoma de virus BK (amplificando las regiones LT y VP1) en suero y en biopsia renal que resulta positiva

Diagnóstico

Nefropatía por Virus BK estadio B2.

Se inició tratamiento con cidofovir(4 dosis) el día 3/10/05. No respuesta a tratamiento.

≡ **Febrero 2006:** Mala evolución de función renal. Inicio de hemodialisis

≡ **Trasplantectomía en Abril de 2008.** El estudio anatomopatológico de la trasplantectomía mostró una importante fibrosis intersticial y atrofia tubular y un porcentaje alto de glomerulosclerosis. Se mantenía un componente inflamatorio difuso con mínima tubulitis. Se realizó técnica inmunohistoquímica para SV-40 que resultó positiva (figura 2).

En el TAC realizado previo a trasplantectomía se detecta una lesión en cara posteroinferior de vejiga. Se realiza citología de orina y RTU vesical.

Citología: presencia de células malignas

El estudio histopatológico de la RTU de vejiga muestra un adenocarcinoma primario con ausencia de áreas de carcinoma de células transicionales. Era evidente la presencia de glándulas atípicas, con áreas papilares, pleomorfismo nuclear y signos de infiltración (Figura 3). Se realiza técnica de inmunohistoquímica para SV-40 que resultó intensamente positiva con tinción nuclear en el componente tumoral.(Figura 4).Se realiza cistectomía radical.

Discusión

La presentación de este caso obliga a centrar los comentarios en dos aspectos. Por un lado la nefropatía producida por el Virus BK con su repercusión clínica y por otro lado la relación oncogénica del virus y el adenocarcinoma vesical que presenta la paciente.

La familia de Polyomavirus consta de tres subtipos diferentes: BK y JC relacionadas con la especie humana, y el SV-40 que se encuentra en primates (macaco asiático).En los humanos, la primoinfección se produce en la edad infantil y hasta un 60-80% de adultos presenta una serología positiva asintomática que puede reactivarse en estados de inmunodepresión(1,2).

En 1971 se describió por primera vez un caso de infección por Virus BK en un trasplante renal(3).Debido al estado de inmunodepresión consecuencia de los nuevos y potentes agentes inmunosupresores, se viene observando un incremento de la reactivación de la infección viral siendo una causa importante de disfunción y pérdida del injerto(4).

La afectación de la función renal del injerto plantea un diagnóstico diferencial con una crisis de rechazo agudo existiendo una metodología diagnóstica que incluye varios métodos diagnósticos o niveles de estudio:

- Presencia de células “decoy” en los estudios citológicos de orina que no siempre se acompaña de disfunción del injerto.(5)
- Cuadro histopatológico caracterizado por una nefritis intersticial con importante daño celular tubular e inclusiones nucleares tubulares en la biopsia renal, casi siempre asociado a disfunción renal (2,6)
- Resultado positivo en los estudios inmunohistoquímicos utilizando anticuerpo SV-40 con positividad nuclear en el epitelio tubular (7).
- Demostración por análisis ultraestructural de partículas virales, generalmente dentro de los núcleos de células del túbulo renal (8).
- Confirmación de la presencia del virus utilizando técnicas de PCR en suero o en muestras titulares (1,5,6,8).

Se han descrito tres fases cronológicas clínicas con estrecha correlación histopatológica (2,6):

1. Fase inicial sin cambios histopatológicos o nefritis intersticial focal . Generalmente función renal normal.
2. Una fase persistente de infección viral con deterioro de la función y caracterizada por una nefritis intersticial y cambios citopáticos. En esta fase puede existir “tubulitis” hasta en un 20% con un diagnóstico diferencial difícil con un rechazo agudo (6).
3. Por último, una fase crónica y terminal caracterizada por fibrosis intersticial y atrofia tubular, que raramente se acompaña de presencia o identificación de Virus BK por lo que el diagnóstico es difícil(6).

En cuanto a su capacidad oncogénica existen numerosas referencias que intentan relacionar polyomavirus, sobre todo el SV-40 y cancer a partir de los años 60 como consecuencia de una vacuna de la polio contaminada con DNA viral(9). Debido a esta circunstancia ha habido múltiples estudios tratando de conocer el mecanismo de las vías de transformación del DNA viral y su influencia en el DNA celular con inicio de la transformación tumoral(9). Solamente existe un caso publicado en el 2.002 en el que se trata de implicar el Virus BK como principal agente causal de un carcinoma urotelial en un paciente transplantado reno-pancreático(10). El hecho diferenciador con esta cita previa es que en nuestro caso el tumor asociado es un adenocarcinoma vesical, hecho que lo hace más singular y no citado previamente. Parece ser que el poder transformador del DNA viral reside en su poder de bloquear la p53, gen supresor, impidiendo la regulación del ciclo celular(11,12). En nuestro caso existe una sobreexpresión de la proteína p53. Por otra parte la mera detección de DNA viral por PCR no confirma una acción oncogénica, y a pesar de la estrecha relación en los dos casos publicados hasta el momento, así como en otros estudios, no se ha llegado a demostrar una relación causa-efecto ni tampoco se ha demostrado alto riesgo de presentar cancer en los estudios epidemiológicos de las poblaciones que recibieron la vacuna contaminada por SV-40 (9).

Nuestro caso está pendiente de confirmar la relación directa o posibles implicaciones del DNA viral y la transformación del DNA de las células tumorales.

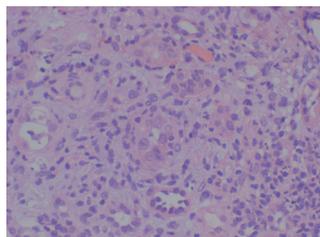


Figura 1

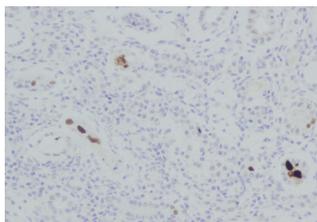


Figura 2

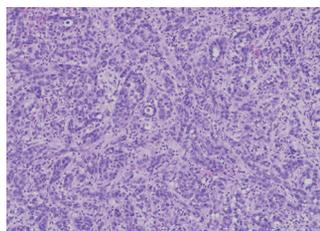


Figura 3

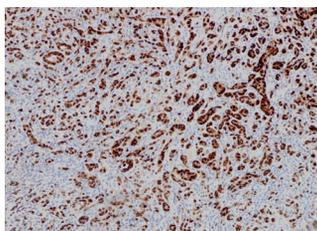


Figura 4

Bibliografía

- 1 Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med.* 2000 ;342(18):1361-3.
- 2 Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 ;2 Suppl 1:S36-46.
- 3 Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B: New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1: 1253–1257, 1971
- 4 Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephro* 2002,13 :2145–2151.
- 5 Ding R, Medeiros M, Dadhania et al. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1 in urine. *Transplantation* 2002,74 :987–994.
- 6 Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: Correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004, 4 :2082–2092.
- 7 Howell DN, Smith SR, Butterly DW et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999,68 :1279–1288.
- 8 Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002,347 :488–496.

1
2
O
S
A
C

- 9 Poulin DL and DeCaprio JA. Is there a role for SV40 in human cancer?. *J Clin Oncology* 2006,24:4356-4364.
- 10 Geetha D. Tong BC. Racusen L. Markowitz JS. Westra WH. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as causal transforming agent. *Transplantation* 2002,73:1933-1936.
- 11 Harris KF, Chang E, Christensen JB, Imperiale MJ. BK virus as a potential co-factor in human cancer. *Dev Biol Stand* 1998, 94:81-
- 12 Imperiale MJ. The human polyomaviruses, BKV and JCV: molecular pathogenesis of acute disease and potential role in cancer. *Virology* 2000,267:1-7

CASO 22

SÍNDROME NEFRÓTICO EN UN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Ana Sánchez Escuredo¹, Dolores López Álvarez², Meritxell Ibernón Vilaró¹, Òria Rosiñol Sanmartí², Maru Navarro Díaz¹, Assumpta Serra Cardús¹, Josep Bonet Sol¹, Ramón Romero González¹

Servicio de (1)Nefrología, Servicio de (2)Anatomía Patológica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Correspondencia: Ana Sánchez Escuredo
Email: a_sanchez_escuredo@hotmail.com

Introducción

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por la alteración del gen MEFV. Este gen codifica la proteína pirina o maronestrina alterando la respuesta inflamatoria.

La FMF se describe principalmente en el área sur-este de la costa mediterránea y se caracteriza por la aparición de episodios paroxísticos y recurrentes de fiebre, dolor abdominal e inflamación de serosas alternados con períodos totalmente asintomáticos.

En la mayoría de los pacientes los síntomas aparecen entre los 5 y 15 años de edad y la complicación más severa es el desarrollo de amiloidosis secundaria (AA) con afectación renal en forma de síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

El diagnóstico puede establecerse mediante criterios clínicos siendo el diagnóstico definitivo el estudio genético.

El tratamiento inicial y profiláctico de los brotes es la colchicina. En los pacientes resistentes a la colchicina no existe consenso sobre que tratamiento de segunda línea utilizar. En los pacientes que desarrollan insuficiencia renal terminal el trasplante renal es la mejor opción terapéutica recomendándose el tratamiento con colchicina en el post trasplante inmediato.

Caso Clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de origen magrebí de 35 años, con antecedentes familiares de un hermano con historia de fiebre recurrente y dolor abdominal.

Nuestro paciente inició a la edad de 10 años, episodios de fiebre y clínica de dolor abdominal recurrente diagnosticándose de FMF en el Hospital de Fez.

A los 25 años presentó síndrome nefrótico e insuficiencia renal por lo que se le practicó una biopsia renal que informó de glomerulopatía por depósitos de amiloide AA. Inició hemodiálisis a la edad de 26 años por insuficiencia renal terminal trasladándose a nuestro país sin aportar informe histopatológico.

Durante el tratamiento renal substitutivo presentó episodios de dolor abdominal y fiebre a pesar del tratamiento con colchicina. Se le realizó biopsia de tejido subcutáneo que resultó negativa para amiloide y se realizó ecografía renal que informaba de riñones atróficos con hígado homogéneo y esplenomegalia de 14cm. En el año 2001 se incluyó en lista de trasplante renal en nuestro hospital.

En el año 2002 recibió un trasplante renal de cadáver bajo tratamiento con tacrólimus, micofenolato mofetil, corticoides y colchicina profiláctica 1mg/día con recuperación inmediata de la función renal. Un año después presentó cuadro de dolor abdominal y artritis sin alteración de la función renal ni del sedimento. Se realizó artrocentesis de rodilla que resultó negativa para material amiloide orientándose como nuevo brote de FMF. Se aumentó la dosis de colchicina a 2mg/día.

En el año 2005 se perdió el seguimiento del paciente hasta el 2008 que consultó al servicio de urgencias por fiebre, dolor abdominal y anasarca. Destacaba en la analítica síndrome nefrótico con proteinuria de 5g/24h, función renal conservada, elevación de amilasa 1000 U/L y niveles de tacrólimus correctos para el tiempo de evolución del trasplante renal. Se realizó tomografía axial computerizada que mostró pancreatitis aguda, esplenomegalia de 16cm y riñón trasplantado aumentado de tamaño. Se realizó también un ecocardiograma que mostró derrame pericárdico moderado con hipertrofia ventricular izquierda ligera, disfunción diastólica tipo I sin signos sugestivos de amiloidosis.

Se orientó como poliserositis secundaria a FMF y se decidió realizar biopsia de tejido subcutáneo que resultó positiva para tinción de rojo congo (figura1). Asimismo se practicó biopsia renal en el injerto.

La biopsia renal mostró 15 glomérulos con un 33% esclerosados. En todos los glomérulos se observó aumento de la matriz mesangial así como depósitos de material amorfo eosinófilo acelular en las paredes de los capilares glomerulares (figura 2). Estos depósitos se hallaban también de forma prominente en paredes vasculares de arteriolas y arterias interlobulares y focalmente en las membranas basales tubulares. Los depósitos fueron rojo congo positivos (figura 3) y exhiben inmunoreactividad para la proteína AA (figura 4). Se observaron zonas de fibrosis intersticial, atrofia tubular y agregados inflamatorios linfoplasmocitarios adyacentes a glomérulos esclerosados y en áreas de fibrosis. Los hallazgos fueron compatibles con recidiva de AA así como signos de nefropatía crónica del injerto.

Se mantuvo la dosis de colchicina y se inició tratamiento deplectivo así como con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y estatinas.

Ante la recidiva nuevamente de AA en el injerto a pesar de la buena adherencia al tratamiento con colchicina se decidió realizar estudio genético para confirmar la enfermedad y determinar posibles mutaciones genotípicas que justificasen la no respuesta al tratamiento con colchicina.

El resultado del estudio genético está pendiente a día de entregar el caso clínico.

Actualmente el paciente presenta síndrome nefrótico persistente con función renal conservada y continúa realizando tratamiento con colchicina para controlar la progresión de la amiloidosis.

Discusión

La FMF es un trastorno inflamatorio recurrente autosómico recesivo. Forma parte de los síndromes autoinflamatorios de fiebre recurrente hereditarios como el síndrome periódico asociado al receptor del TNF- α , el síndrome asociado al receptor del factor de necrosis

tumoral tipo 1, el síndrome de hiper IgD, los síndromes autoinflamatorios asociados a criopirina, el síndrome de Muckle-Wells, el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío y el síndrome PAPA. La FMF es la enfermedad más frecuente de este grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por fiebre recurrente en ausencia de enfermedades infecciosas, autoinmunes o neoplásicas.

El gen responsable de la FMF es el MEVF localizado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13) que codifica la proteína pirina o maronestrina. Dicha proteína contiene un dominio terminal PYD involucrado en la regulación de la inflamación modulando la síntesis de IL-1 β y la activación del factor nuclear KB¹.

Se han descrito más de 50 variantes genotípicas de dicho gen. Las más frecuentes son V726A y la mutación homocigota para M694V. Esta última se asocia a una clínica más severa y sobre todo a la aparición de amiloidosis².

Se ha observado la asociación entre gen de la FMF y otras enfermedades inflamatorias como la púrpura de Schonlein-Henoch, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behçet y otras vasculitis sugiriendo que el gen MEFV puede favorecer el desarrollo de otras enfermedades inflamatorias¹.

La complicación más severa y que marca el pronóstico de la FMF es el desarrollo de AA. El depósito de fibras amiloides es debido a la fragmentación de la proteína A sérica (SAA) sintetizada en los hepatocitos bajo la regulación transcripcional de IL-1, IL-6 y TNF³.

La primera estrategia terapéutica en la FMF es el tratamiento con colchicina. La colchicina es un antiinflamatorio que reduce la respuesta inflamatoria previniendo la activación, degranulación y migración de los neutrófilos mediante la unión de complejos colchicina- β tubulina.

El tratamiento profiláctico con colchicina a dosis 1-2 mg/día previene o reduce sustancialmente las manifestaciones clínicas de la FMF en el 90% de los casos, pero existe un 10% de pacientes resistentes al tratamiento en los cuales no hay consenso que tratamiento de segunda línea utilizar.

La resistencia al tratamiento con colchicina está asociada a una inadecuada concentración de colchicina en las células mononucleares. Ello se atribuye a una alteración de la actividad de la p-glicoproteína en los granulocitos, así como una inhibición competitiva de la metabolización de la colchicina por la vía del CYP-450⁴.

Se propone en estos pacientes terapias alternativas como la utilización de anti-TNF α , anti-TNF, talidomida o anakinra. Anakinra es un bloqueador del receptor IL-1 que ha demostrado en casos excepcionales ser seguro y efectivo como tratamiento para la FMF en hemodiálisis y post trasplante renal⁵.

En nuestro caso, se trata de un paciente afecto de FMF que desarrolló amiloidosis renal, recibió un trasplante renal bajo tratamiento profiláctico con colchicina y a pesar del tratamiento con colchicina, reapareció la clínica de fiebre, poliserositis y amiloidosis renal. Nos planteamos que la recidiva pueda estar en relación a la infradosificación del tratamiento con colchicina debido a que no se administraron dosis máximas inmediatamente postrasplante en un paciente de riesgo que ya había desarrollado amiloidosis. A pesar de ello, hemos querido realizar el estudio genético para descartar alguna mutación que confiera peor pronóstico así como resistencia al tratamiento con colchicina en nuestro paciente. En función del resultado se ensayará un tratamiento de segunda línea con anakinra que ha estado descrito como tratamiento eficaz en casos de resistencia a la colchicina.

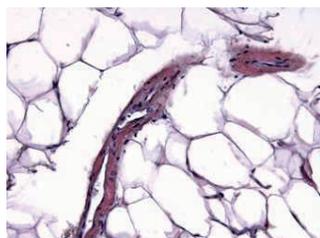


Figura 1

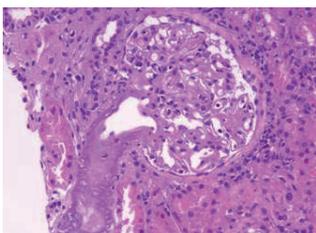


Figura 2

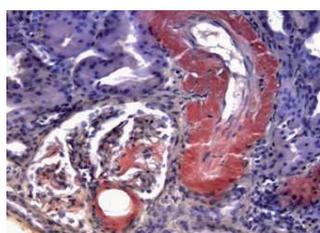


Figura 3

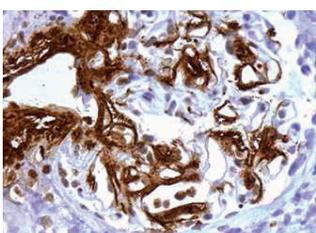


Figura 4

Figura 1: Biopsia tejido subcutáneo abdominal (x400). Fragmentos de tejido adiposo que muestra depósitos rojo congo positivos en las paredes vasculares.

Figura 2: Biopsia renal. Tinción hematoxilina-eosina (x400)

Figura 3: Biopsia renal. Tinción rojo congo (x400)

Figura 4: Biopsia renal. Técnica inmunoperoxidasa (x400)

Bibliografía

- 1 Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 108-117.
- 2 Gershoni-Baruch R, Brik R, et al. The contribution of genotypes at the MEVF and SAA loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149-1155.
- 3 Lachmann H, Goodman H et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N engl J Med* 2007; 356: 2361-2371.
- 4 Cerquaglia C, diaco M et al. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicines or analogues: an update. *Curr Drug targets Inflamm Allergy* 2005; 4:2451-2458.
- 5 Moser C, Pohl G et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009 24:676-678.

CASO 23

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE CONECTIVOPATÍA

Ana Ávila Bernabeu, Esther Roselló Sastre¹, Eva Gavela Martínez, Luis Pallardó Mateu

Servicios de Nefrología y (1)Anatomía Patológica. Hospital Universitario Dr Peset, Valencia

Correspondencia: Ana Ávila Bernabeu

Email: aavilab@senefro.org

Introducción

Las inmunoglobulinas circulantes pueden precipitar en algunos casos, dando lugar a trombos inmunes intravasculares. Éstos se depositan sobre el endotelio e inducen una reacción inflamatoria que puede dar lugar a vasculitis severa y glomerulonefritis (GN) con patrón membranoproliferativo (como por ejemplo GN Crioglobulinémica) o bien activar la cadena de la coagulación y dar un cuadro de Microangiopatía Trombótica (MAT), como el Síndrome Anti-fosfolípido.

Se han descrito trombos inmunes de causas diversas, siendo un grupo importante las enfermedades autoinmunes, principalmente el lupus eritematoso sistémico (LES). La presencia de los trombos empeora el pronóstico de la enfermedad ya que se asocia con frecuencia a vasculitis cutánea y afectación renal severa.

Presentamos el caso de un paciente con trombos inmunes y cuadro de MAT inicial que evoluciona finalmente a un cuadro de LES, persistiendo las manifestaciones vasculares a pesar del tratamiento.

Caso Clínico

PRIMER EPISODIO: Varón de 31 años que ingresa en Agosto-01 por deterioro de función renal (Cr 2.2 mg/dl), proteinuria no nefrótica (0.3g/24h), microhematuria, anemia hemolítica microangiopática y púrpura en miembros inferiores. En la analítica se observa disminución de factores de complemento C3c y C4 y se detecta la presencia de anticuerpos antinucleares ANA a títulos bajos (1/160), siendo negativos el resto de auto-anticuerpos (anti-DNA, ANCA, anti-Ro, anti-SM). Con la sospecha clínica de Lupus sistémico o vasculitis se practica biopsia cutánea y renal, observándose en ambas muestras ocupación de los capilares por trombos hialinos, que se corresponden con depósitos intraluminales de IgG y C3 en la Inmunofluorescencia. En riñón, los glomérulos presentan un patrón incipiente membranoproliferativo sin depósitos inmunes mesangiales o subendoteliales. Por todo ello, se sugiere un diagnóstico de **Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) con vasculitis cutánea de tipo crioglobulinémica** (Fig 1). Se determinan crioglobulinas séricas que resultan negativas reiteradamente, siendo la serología y la PCR para virus de hepatitis C negativas de forma mantenida. Se inicia tratamiento con pulsos de 6-Metilprednisolona seguida de Corticoides orales (1 mg/kg/día) y transfusiones de Plasma fresco congelado, con lo que mejora la anemia hemolítica y la función renal. Se inicia tratamiento con Ciclofosfamida (CFM), 4 bolus, alcanzando el paciente la remisión completa.

3

2

O

S

A

C

A los 3 meses (Diciembre-01) presenta nuevo descenso del complemento, por lo que se inicia tratamiento con Azatioprina, que se ha de retirar 1 año más tarde por nuevo episodio de anemia, manteniendo sólo tratamiento con esteroides.

SEGUNDO EPISODIO: El paciente se mantiene asintomático hasta que en febrero del 2005 presenta nuevo brote de púrpura en MMII, anemia hemolítica microangiopática (Hb 4.6 g/dl) y deterioro de función renal (Cr 2.2 mg/dl), con disminución de C4 y aparición de ANA y Anti-Ro. Se realiza segunda biopsia renal, que muestra una mayor proliferación endocapilar y mesangial que en la primera, persistiendo los trombos hialinos. Se detectan también depósitos hialinos subendoteliales que refuerzan las asas capilares (Fig 2). En este caso, el estudio de Inmunofluorescencia evidencia depósitos inmunes glomerulares con un patrón en “full house”, mesangial y subendotelial, con gruesos depósitos en los trombos hialinos de IgG y c3 (Fig 3). Por ello, se reconduce el diagnóstico hacia una **GNMP de tipo Lúpica**, clase IV de la OMS. Se inician bolos de CFM (5 bolos). Tras el primer bolo presenta herpes zoster multimetamérico que se resuelve con tratamiento. Tras el 5º bolo el paciente expresa deseo de tener descendencia, por lo que se cambia la CFM por ciclosporina A (CsA), que ha de retirarse por presentar rabdomiolisis aguda (por ciclosporina asociada a estatinas) y se sustituye por micofenolato mofetil (MMF). El paciente permanece estable hasta Abril del 2008.

TERCER EPISODIO: En abril del 2008 acude al Centro con malestar general y requiere ingreso en cuidados intensivos por bronconeumonía grave, con intubación e inicio de hemodiafiltración continua. En el mismo ingreso se observa también endocarditis aguda sobre válvula aórtica. Evoluciona favorablemente con tratamiento de soporte y antibiótico. Es dado de alta con buena función renal (Cr 1,6), manteniendo únicamente esteroides durante 1 mes. Se reintroduce posteriormente MMF por incremento de hematuria y proteinuria. En Agosto 08 la Creatinina asciende a 2.7 mg/dl, con descenso de C3 y reaparición de marcadores de autoinmunidad, coincidiendo con niveles plasmáticos de micofenolato 9,9 ng/ml, por lo que, ante la reticencia del paciente a tratamiento con CFM iv se inicia tratamiento oral. Pese a ello la función renal continúa deteriorándose (Cr 5.1 mg/dl y hematuria++), por lo que se administra nueva tanda de pulsos de esteroides iv y se realiza 3ª biopsia renal. Los cambios morfológicos son similares a la anterior, con imagen de **GNMP**, aunque más evolucionados (mayor infiltrado inflamatorio crónico intersticial y atrofia tubular). Persisten los **trombos hialinos**, que llegan a conformar grandes nódulos de IGG en la IF (Fig 4). Se administra un nuevo pulso de CFM iv, pero a pesar de ello se objetiva nuevo brote lúpico con hemorragia alveolar grave (aumento de DLCO y hemorragia difusa en lavado broncoalveolar) y sobreinfección pulmonar por candida albicans y enterococo faecalis (broncoaspirado). Se inicia tratamiento con Plasmaféresis (10 sesiones) y anti-infecciosos de amplio espectro. Mejora la función renal hasta Cr 2 mg/dl, manteniendo cierto grado de actividad (hematuria, proteinuria no nefrótica). Al alta se reintroduce MMF, decidiéndose no administrar más CFM. En la última visita, hace 1 mes, presenta Cr 3.5, con TA controlada, hematuria ++, microalbuminuria de 334 mg/24h y buena situación clínica global. La búsqueda de crioglobulinas sigue siendo infructuosa.

Discusión

Los trombos inmunes han sido descritos en patología autoinmune, especialmente LES, en donde aparecen hasta en un 25% de los pacientes en forma de crioglobulinas¹. Van ligados a una mayor presentación de vasculitis cutánea e hipocomplementemia. Se ha visto además que la aparición de crioglobulinas se relaciona directamente con una mayor incidencia de patología renal en los pacientes con LES².

Los trombos inmunes están producidos por depósitos de inmunoglobulinas (cadenas de IgG policlonal o IgM-IgG) y pueden lesionar el endotelio, dando como resultado un cuadro de MAT. La MAT es un cuadro complejo de lesiones de la microvascularización con trombosis asociada, que se inicia por diferentes etiologías con un daño del endotelio, llevando a una vía común de activación de la cadena de la coagulación. Esto induce una anemia hemolítica y una liberación de citoquinas al torrente sanguíneo, con mal pronóstico y baja respuesta terapéutica³.

En este caso, es llamativa la mala respuesta a distintos esquemas de tratamiento, con ausencia de remisión, recaídas precoces o efectos adversos intolerables que han obligado a modificar la actitud terapéutica. Se inició tratamiento con esteroides (pulsos y orales), plasmaféresis y plasma fresco congelado y después CFM iv, alcanzando remisión completa y dejando tratamiento de mantenimiento con azatioprina. Tras retirar AZA por anemia presenta una recaída renal, administrándose nuevamente CFM iv (inicialmente según el esquema de NIH⁴), que se retiró tras 5 bolos para intentar evitar azoospermia. Tras hacer un intento de tratamiento con CsA se inicia micofenolato mofetil, que es considerado últimamente una de las opciones terapéuticas principales según la literatura⁵. No obstante este tratamiento no ha sido suficiente para controlar la aparición de un brote, que ha condicionado aumento de la inmunosupresión y se ha seguido de complicaciones infecciosas potencialmente letales. Por todo ello el caso ilustra, por un lado el mal pronóstico que confiere la presencia de trombos hialinos intracapilares en la biopsia renal en el contexto del lupus y, por otro la dificultad de tratamiento que presentan pacientes jóvenes, con una larga evolución de la enfermedad y frecuentes recaídas y el difícil equilibrio entre grado de inmunosupresión y riesgo infeccioso, que puede condicionar en muchos casos la supervivencia del paciente.

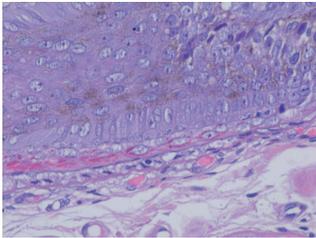


Figura 1

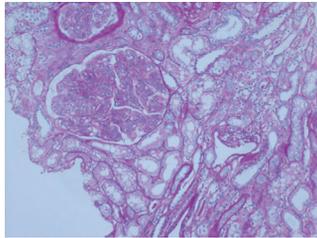


Figura 2

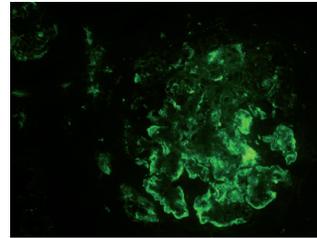


Figura 3

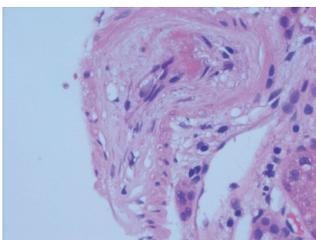


Figura 4a

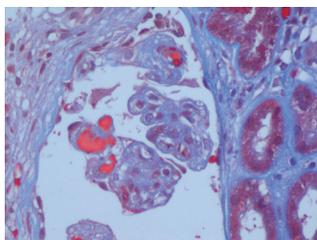


Figura 4b

Figura 1: Presencia de trombos hialinos en las luces de los capilares dérmicos, alrededor del folículo piloso. (HE, 40X).

Figura 2: GNMP que ocluye casi por completo las luces capilares, con acompañamiento de infiltrado inflamatorio agudo (PAS, 20X).

Figura 3: Depósitos de IgG glomerular en mesangio y subendotelio. Los trombos hialinos aparecen como depósitos groseros (IF para IgG, 40X).

Figura 4: Lesión de arteriola, con necrosis fibrinoide subintimal (Fig 4 a. HE, 20X), asociada a GNMP con trombos inmunes (Fig 4 b. Tricrómico 40X).

Bibliografía

- 1 Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2001 Apr;30(5):366-73.
- 2 Rheumatoid factor, cryoglobulinemia, anti-DNA, and renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. Howard TW, Iannini MJ, Burge JJ, Davis JS: *J Rheumatol*. 1991 Jun;18(6):826-30.
- 3 D'Agatti VD, Jennette JC, Silva FG. Systemic Lupus Erythematosus and other rheumatologic diseases. In: "Atlas of Nontumor Pathology. Non-neoplastic kidney diseases", ARP Press, Silver Spring, 323-57, Maryland 2005.
- 4 Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Boumpas et al. *Lancet* 1992 Sep 26;340(8822):741-5
- 5 Mycophenolate Mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Walsh et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 968-975, 2007.

CASO 24

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGESIVA EN PACIENTE CON HEPATOPATIA AUTOINMUNE

Sergio Bea Granel, María Fernanda Silva Cedeño, Caterina Benedito, José Luis Moll Guillén, José Miguel Cruz Rodríguez, Judit Pérez¹, Ana María García Martínez¹

Servicios de Nefrología y (1) Anatomía Patológica. Hospital la Fe. Valencia

Introducción

- Las glomerulonefritis extracapilares constituyen, en nuestro país, según los datos del registro de la Sociedad Española de Nefrología, que recoge un total de 14.190 biopsias durante los años 1994-2006, el 5% del total de biopsias renales, siendo de estas el tipo más frecuente el 3, que constituye alrededor del 67% del total¹.
- Las glomerulonefritis rápidamente progresivas definen, en términos clínicos, un grupo de enfermedades glomerulares caracterizadas por:
 - La presencia de semilunas en más del 50% de los glomérulos, sin contar los completamente esclerosados.
 - Un curso clínico caracterizado por deterioro progresivo y rápido de la función renal con signos de lesión glomerular, de tal manera que dejado a su evolución natural, alrededor del 85% de los pacientes alcanzan la insuficiencia renal Terminal en días, semanas o algunos meses^{1,2}.
- La hepatitis autoinmune es un trastorno crónico caracterizado por necrosis hepatocelular mantenida e inflamación, generalmente con fibrosis, que tiende a evolucionar hacia cirrosis e insuficiencia hepática. Cuando reúne todos los criterios de gravedad, este tipo de hepatitis crónica puede tener una tasa de mortalidad a los 6 meses de hasta 40%³.

Caso Clínico

- Mujer de 70 años con alergia a AAS, Hta pero no DM ni DL.
- El antecedente más destacado era una hepatopatía autoinmune que estaba siendo controlada por servicio de hepatología.
- En tratamiento con amlodipino 5mg/día, omeprazol 20mg/día y prednisona 5 mg/día.
- Acude a Urgencias por presentar dolor abdominal en epigastrio que irradia hacia hipocondrio izdo y náuseas junto con anorexia de 7-8 días de evolución. El dolor no cedía con la ingesta sino que empeoraba algo. Por esta razón había tomado pocos alimentos y también escasa ingesta hídrica, con sensación de sed. No alteración del ritmo intestinal. No vómitos. No refería fiebre termometrada, pero sí escalofríos en los dos últimos días y astenia. No disnea. No disminución del ritmo de diuresis en los días

previos, pero desde el día del ingreso sí. No antecedentes familiares de patología renal. No antecedente de cólico nefrítico, ITUs, ni ingesta de AINEs habitual. Llama la atención al ingreso un deterioro muy importante de la función renal, esto junto con la oliguria condicionó la necesidad de inicio de hemodiálisis.

- Exploraciones complementarias al ingreso:
 - ⌘ Analítica de sangre: Cr 7.5mg/dl y urea de 228 mg/dl, GOT/GPT 57/63 U/L, Bilirrubina total 1.6 mg/dl, proteínas totales 6.8 gr/dl. Hemoglobina de 9.6, Hto: 29% leucocitos 7000 (fórmula normal), plaquetas 105000. Quick: 80%. C3/C4 descendido. FR positivo, P-Anca y ANAs + a título elevado, resto anodino.
 - ⌘ Analítica de orina: no se obtuvo por anuria.
 - ⌘ ECO renal: riñones de tamaño normal con aumento de ecogenicidad compatible con nefropatía médica.
 - ⌘ Serología VIH, VHC, VHB negativa.
 - ⌘ Rx Tórax y Abdomen: anodina.
- Dada la mala respuesta clínica, se procedió a realizar biopsia renal con el resultado de:
 - ⌘ Cilindro renal en fresco de 2.5 cms. Se toma muestra para IF y el resto se fija en formol tamponado al 10%.
 - ⌘ Representación córtico-medular con 26 glomérulos, tres esclerosados completamente.
 - ⌘ En más del 50% de ovillos se observa proliferación extracapilar celular activa, que desplaza al ovillo y en ocasiones lo destruye casi de forma completa. (FIG 1)
 - ⌘ En las semilunas hay focos de necrosis fibrinoide, hemorragia y numerosas células inflamatorias, sobre todo PMN, que sobrepasan la cápsula de Bowman y alcanzan el intersticio adyacente (FIG 2,3,4).
 - ⌘ No se observan granulomas.
 - ⌘ No se observan signos de vasculitis.
 - ⌘ En el intersticio existe infiltrado inflamatorio alrededor de los ovillos y cilindros hemáticos, sin fibrosis ni atrofia tubular.
 - ⌘ En la Inmunofluorescencia se constatan depósitos lineales membranosos en los 5 glomérulos de IgG, C3, Kappa y Lambda.
 - ⌘ Diagnóstico: Glomerulonefritis extracapilar activa y difusa con depósitos lineales en la membrana basal glomerular de IgG, C3, Kappa y Lambda.
- Se inició tratamiento con ciclofosfamida, corticoides y plasmaféresis sin respuesta por parte de la paciente que finalmente ha quedado en hemodiálisis.

Discusión

- En la hepatitis autoinmune los datos disponibles sugieren que la lesión hepática progresiva es consecuencia de un ataque inmunitario mediado por células contra las células hepáticas; con toda probabilidad la predisposición se hereda, mientras que la especificidad hepática de este trastorno es desencadenada por factores ambientales^{3,4,5}.
- Las pruebas que apoyan que este tipo de hepatitis tiene una patogenia autoinmunitaria son:
 - ⌘ Las lesiones histopatológicas hepáticas están constituídas sobre todo por células T citotóxicas y células plasmáticas³.
 - ⌘ Son frecuentes los autoanticuerpos circulantes, el factor reumatoide y la hiperglobulinemia³.
 - ⌘ La frecuencia con que se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias (como tiroiditis, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmune, colitis ulcerosa, diabetes mellitas juvenil, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis proliferativa como en nuestro caso)³.
 - ⌘ Este tipo de hepatitis crónica responde al tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores⁴.
- En nuestro caso se trata de una mujer con una hepatopatía autoinmune, sin otras complicaciones que estaba bien controlada con una dosis de 5mg de prednisona oral, que tras años de estabilidad de la enfermedad, y sin causa aparente salvo una viriasis (lo único que refería la paciente previamente era una viriasis respiratoria hacía poco tiempo), desarrolla una glomerulonefritis extracapilar tipo III, en estos casos el pronóstico es malo, teniendo en cuenta que los factores que condicionan la evolución son¹:
 - ⌘ Tipo de semiluna (celular o fibrosa, circunferencial o segmentaria).
 - ⌘ Edad.
 - ⌘ Oligoanuria.
 - ⌘ Creatinina superior a 6mg/dl en el momento del diagnóstico.
 - ⌘ Tamaño de los riñones por ecografía.
 - ⌘ Grado y cronicidad de lesiones tubulointersticiales.
 - ⌘ Finalmente existe una clara relación entre el grado de extensión de éstas y el pronóstico renal.
- Nuestra paciente presentaba como factores de mal pronóstico, edad de 70 años, Oligoanuria, creatinina de 7.5mg/dl al diagnóstico, afectación de más del 50% de los glomérulos, con semilunas circunferenciales. Lo cual hacía presagiar la pobre respuesta al tratamiento que obtuvo la paciente y por ello no fue posible recuperar la función renal y quedó en hemodiálisis definitivamente, a pesar del tratamiento con bolus de corticoides asociado a plasmaféresis y ciclofosfamida^{1,2}.

CASO 24

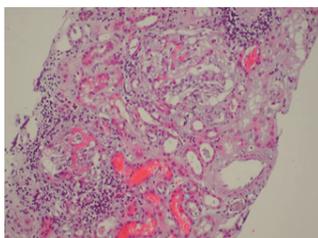


Figura 1

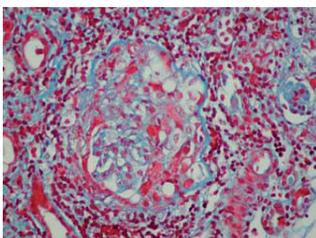


Figura 2

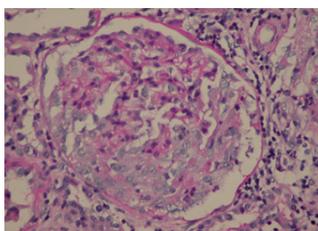


Figura 3

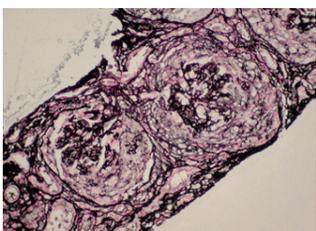


Figura 4

Bibliografía

- 1 Nefrología clínica. Hernando Avendaño, L; Aljama garcía, P; Arias Rodríguez, M; Caramelo Díaz, C; Egido De Los ríos, J; Lamas Peláez, S. Ed. Panamericana 3ª Ed Pag 368-374.
- 2 El riñón. Tratado de nefrología. Brenner, BM et al. Ed Elsevier. 7ª Ed. Vol I. Pág 1344-1348.
- 3 Principios de medicina interna. Harrison. Braunwald, M et al. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. 15ª edición Vol II Pág: 2045-2047
- 4 Autoimmune hepatitis: Evolving concepts and treatment strategies. Czaja, AJ et al. Dig Dis Sci 40:435
- 5 Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading, and staging. Desmet, VJ et al. Hepatology 19:1513,1994

CASO 25

NEFROPATÍA POR FOSFATOS EN PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA NO CONOCIDA

Sergio Bea Granel, Caterina Benedito Carrera, María Fernanda Silva Cedeño, José Luis Moll Guillén, J.M. Cruz Rodríguez, Nohelia Rojas¹, Ana María García Martínez¹

Servicios de Nefrología y (1)Anatomía Patológica. Hospital la Fe. Valencia

Introducción

La nefropatía diabética es una de las principales causas de enfermedad renal crónica en el mundo. En el curso de la evolución de esta enfermedad, aproximadamente entre el 20 y 30 % de los pacientes presentaran microalbuminuria, tras una media de duración de la enfermedad de 15 años y menos de la mitad de ellos progresaran a nefropatía diabética¹.

La nefropatía por fosfatos es una entidad clínico-patológica que ocurre tras la ingesta de dicho elemento en grandes cantidades como sucede en la preparación de colonoscopias. La cantidad de fosfato que ingerimos en la dieta habitual es aproximadamente de 1 g/día y la usada para colonoscopia provee alrededor de 11.6 gr de fósforo en 24 horas². La patogenia no es del todo conocida, parece ser debida a depósitos de fosfato cálcico en túbulos y en el intersticio², asociado también a depleción de volumen³.

Caso Clínico

- Varón de 57 años de edad con HTA y DM de más de 15 años de evolución con retinopatía diabética secundaria y dislipemia.
- Sin antecedentes nefro-uroológico de interés.
- En tratamiento con Valsartá, 160mg/día, Manidipino 20mg/día, Atorvastatina 20mg/día e Insulina glarcina 6 UI sc/día y pauta de insulina rápida según glucemias en desayuno comida y cena.
- El paciente estaba siendo estudiado por un cuadro de rectorragias y dado el cuadro se le practicó una colonoscopia con preparación con purgante oral (Fosfosoda[®]), desde el día siguiente a la realización de la colonoscopia inicia cuadro de deterioro del estado general, dado el cuadro clínico se le realizó analítica sanguínea donde se objetivó deterioro agudo de función renal, dado el deterioro del estado general y los resultados analíticos fue remitido a urgencias de nuestro hospital, a la llegada presentaba un mal estado general, además del antecedente de la toma del purgante oral, no refería haber consumido antiinflamatorios ni antibióticos nefrotóxicos, en la analítica destacaba además del deterioro de función renal, niveles altos de fósforo (6,15 mg/dl) a pesar de hacer ya 15 días desde la realización de la colonoscopia y de la escasa ingesta alimenticia de esos días. Dado el deterioro muy importante de la función renal (Cr en plasma de 13.5mg/dl) y del estado clínico deteriorado se canalizó acceso venoso para diálisis en vena femoral derecha y se realizó sesión de diálisis. La

sospecha clínica inicial fue de nefropatía por fosfatos, siendo la evolución clínica del paciente fue aceptable, pero no así la evolución de la función renal, Por ello se decidió realizar biopsia renal cuyo resultado fue:

- ⌘ Cilindro renal de 1 cm. fijado en formol tamponado al 10%.
 - ⌘ Cilindro renal con un total de 5 glomérulos, uno esclerosado de forma completa. En el resto existe discreta hiper celularidad, (FIG 1) con focos de agregación nuclear, ligera expansión de la matriz mesangial y formación nodular característica de KimmeslStiel-Wilson en un ovillo.(FIG 2)
 - ⌘ Hialinización focal en una arteriola.
 - ⌘ Intensa fibrosis intersticial, aplanamiento del epitelio tubular y atrofia tubular, con ligero infiltrado inflamatorio de tipo crónico.(FIG 3)
 - ⌘ Con la tinción de Von Kossa se observan aislados depósitos de cristales en los túbulos, no visibles con la luz polarizada. (FIG 4)
 - ⌘ Diagnóstico: Nefropatía diabética. Fibrosis intersticial y atrofia tubular secundaria probablemente a depósitos de fosfato.
- La ecografía fue normal.
 - El paciente no mejoró la función renal, por ello se canalizó acceso vascular semipermanente tunelizado para hemodiálisis tipo Tesio y se procedió al alta hospitalaria para seguir sesiones de hemodiálisis en el centro que se le asignó.

Discusión

El riesgo de desarrollar un fracaso renal agudo tras una preparación con fosfosoda^R en la población general es del 1-4%⁴ La medida principal para prevenir el desarrollo de la nefropatía por fosfatos es la prevención por ello la preparación de un paciente para una colonoscopia con un purgante oral basado en dosis altas de fósforo y sodio en el que se puede intuir que es un paciente con potencial daño renal subclínico (como un diabético de larga evolución, un HTA mal controlado, un paciente añoso, etc) deberíamos tener especial cuidado y aplicar medidas preventivas tales como:

- ⌘ Retirar la medicación potencialmente nefrotóxica como pueden ser IECAs, ARA II, AINEs, IDR, Diuréticos, etc los días previos a la preparación³,
- ⌘ Asegurar la correcta hidratación del paciente evitando así el componente prerrenal sobreañadido que puede acaecer⁵,
- ⌘ Usar purgantes no basados en sodio y fósforo tales como polyethylene glicol, citrato de magnesio,etc⁶,
- ⌘ En caso de precisar el uso de fosfosoda^R usar dosis lo más bajas posibles e incrementar el intervalo entre dosis⁷.

La nefropatía diabética es una entidad clínica ampliamente conocida, generalmente está acompañada de otras complicaciones de la diabetes, incluyendo hipertensión, retinopatía y cambios vasculares, aunque es posible que dichas complicaciones no sean obvias durante las primeras etapas de la nefropatía. La nefropatía puede estar presente muchos años antes de que se desarrolle proteinuria alta en la orina o insuficiencia renal crónica, de ahí la importancia de detectar a estos pacientes de riesgo para así poder adoptar medidas profilácticas previamente a realizar pruebas con potencial peligro para el riñón, o el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos.

El primer cambio detectable en el curso de una nefropatía diabética es un engrosamiento en el glomérulo. En esta etapa, el riñón presenta una hiperfiltración y puede comenzar a permitir el paso de albúmina a través del glomérulo en mayor cantidad de lo normal y empezar a aparecer en la orina y esto se puede detectar por medio de pruebas sensibles para la albúmina. Esta etapa se llama etapa de “microalbuminuria”. A medida que la nefropatía diabética progresa, se destruye un creciente número de glomérulos y las cantidades de albúmina que van siendo excretadas se incrementan y se pueden detectar por medio de técnicas comunes de análisis de orina. En esta etapa, una biopsia de riñón muestra claramente la nefropatía diabética. La proteína puede aparecer en la orina 5 a 10 años antes de que se desarrollen otros síntomas¹.

La hipertensión a menudo acompaña la nefropatía diabética y, con el tiempo, la capacidad de funcionamiento del riñón comienza a disminuir. Esta nefropatía finalmente puede llevar a que se presente insuficiencia renal crónica y continúa progresando hacia una insuficiencia renal terminal, usualmente en un período de 2 a 6 años después de la aparición de la proteinuria, o sea tras unos 15-20 años de iniciada la diabetes.

El objetivo del tratamiento es conseguir el enlentecimiento de la progresión de la nefropatía diabética para ello las estrategias de tratamiento son¹:

- ⌘ Control estricto de la glucemia.
- ⌘ Control estricto de la PA.
- ⌘ Control de la proteinuria, fundamentalmente con el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como IECAs, ARA II, y los nuevos IDR, bien solos en combinación (doble bloqueo), que además ayudaran en el control de la PA.
- ⌘ Medidas generales: evitar fármacos nefrotóxicos, dieta adecuada al paciente, ejercicio físico, etc.

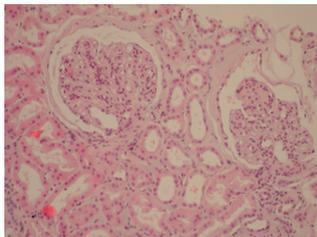


Figura 1

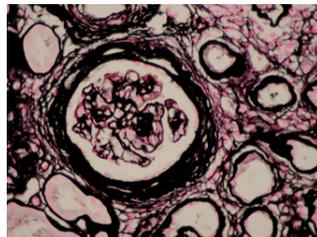


Figura 2

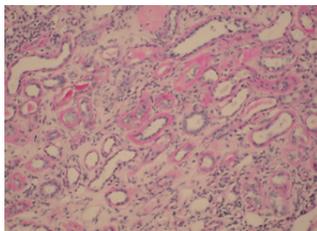


Figura 3

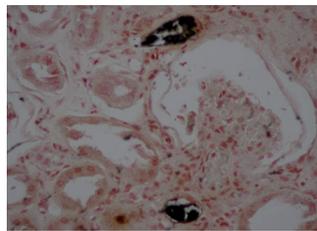


Figura 4

Bibliografía

- 1 Radbill B, Murphy B, Leroith D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2008 Dec;83(12): 1373-81.
- 2 Khurana A, McLean L, Atkinson S, Foulks CJ. The effect of oral sodium phosphate drug products on renal function in adults undergoing bowel endoscopy. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 24;168(6):593-7.
- 3 Sica DA, Carl D, Zfass AM. Acute phosphate nephropathy--an emerging issue. *Am J Gastroenterol.* 2007 Sep;102(9):1844-7. Review.
- 4 Lien YH. Is bowel preparation before colonoscopy a risky business for the kidney? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008 Nov;4(11):606-14. Epub 2008 Sep 16.
- 5 Barclay RL et al (2002) Carbohydrate-electrolyte rehydration protect against intravascular volumen contraction during colonic cleansing with orally administered sodium phosphate. *Gastrointest Endosc* 56:633-638.
- 6 Russmann S, Lamerato L, Marfatia A, Motsko SP, Pezzullo JC, Olds G, Jones JK. Risk of impaired renal function after colonoscopy: a cohort study in patients receiving either oral sodium phosphate or polyethylene glycol. *Am J Gastroenterol.* 2007 Dec;102(12):2655-63. Epub 2007 Oct 26.
- 7 Rex DK. Dosing considerations in the use of sodium phosphate bowel preparations for colonoscopy. *Ann Pharmacother.* 2007 Sep;41(9):1466-75. Epub 2007 Jul 24. Review

CASO 26

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I ASOCIADA A SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Maria Astrid Rodríguez Gómez, Ana Saiz González¹, Álvaro Molina Ordás, Elia Martínez Moreno², Manuel Heras Benito, M^a José Fernández-Reyes Luís, Rosa Sánchez Hernández, Fernando Álvarez-Ude Cotera

Servicio de Nefrología, Servicio de (2)Medicina Interna, Hospital General de Segovia. Servicio de (1)Anatomía Patológica, Hospital Ramón y Cajal de Madrid

Correspondencia: Maria Astrid Rodríguez Gómez
Email: asrodriguezgomez@hotmail.com

Introducción

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), es de las menos frecuentes, con una incidencia del 4-5%. Se divide en dos tipos: primaria (prevalencia: 84%), y secundaria a diversas enfermedades (1). Varios autores han descrito la asociación ente GNMP y enfermedades hematológicas, siendo lo más frecuente: Leucemia Linfática crónica (LLC) y Linfoma No Hodgking (LNH) (2).

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de GNMP tipo I etiquetada de primaria y tratada con esteroides. Dos años después del diagnóstico nefrológico, y tras la retirada del tratamiento corticoideo, afloró un Síndrome Mielodisplásico (SMD). Por tanto podría tratarse de una GNMP primaria, o secundaria a una neoplasia hematológica diferente a las habitualmente descritas en la literatura.

Caso Clínico

Varón de 69 años remitido para valoración en nefrología en Marzo/2006, por presentar insuficiencia renal rápidamente progresiva (alcanzando Cr: 3 mg/dL, y dos meses antes 1,4 mg/dL). Sus antecedentes personales: Brucelosis con sacroileitis, HTA tratada con enalapril, hipercolesterolemia, trombopenia megacariocítica de probable origen inmune, anemia normocítica normocrómica estudiada por Hematología con biopsia de médula ósea (2002) con cierto grado de displasia. Clínicamente refería astenia y artralgias.

A la exploración física, observábamos discreta palidez cutánea mucosa. TA 143/83 mmHg, En el estudio glomerular: anemia normocítica normocrómica: Hgb 9,7 g/dL, Hcto: 29,3%, función renal estable (Cr: 2,6 mg/dL; CCr 25 ml/min), microalbuminuria (262 mg/día), microhematuria con cilindros hialinos, hipocomplementemia (C3: 58 mg/dL, C4: 14 mg/dL), inmunoglobulinas, EEF, PCR, FR y hormonas tiroideas normales. ANAs, ANCA, crioglobulinas, serologías y marcadores tumorales negativos.

En la ecografía renal observábamos riñones de tamaño normal, con buena diferenciación córtico-medular. En el doppler de arterias renales se descartaba estenosis.

Realizamos biopsia renal, mostrándonos: marcada proliferación mesangial y capilar, con glomerulos de aspecto lobulado, reduplicaciones de la membrana basal con depósitos subendoteliales. Inmunofluorescencia positiva para IgM y C3; compatible con GNMP tipo I. (Figuras 1-2-3)

Tras descartar causas de GNMP secundarias (serología de Brucella negativa y valoración por hematología: no sugestiva de proceso linfoproliferativo), se etiquetó en un primer momento de GMPN tipo I idiopática, con insuficiencia renal rápidamente progresiva (con microhematuria y microalbuminuria), y anemia probablemente secundaria.

Puesto que se mantenía el deterioro de función renal, iniciamos tratamiento con corticoides en Mayo/06 (2mg/Kg/48h) durante 4 meses y dosis bajas de Eritropoyetina (darboepoetina 20 mcg/ semana), para corregir la anemia.

Durante su evolución, disminuimos paulatinamente el tratamiento corticoideo, tras cuatro meses de dosis plenas, alcanzando la supresión completa en Diciembre /2007. Se logró una estabilización de la función renal (Cr 2,1), proteinuria negativa y normalización del complemento.

Fue remitido en diversas ocasiones a Hematología por leucocitosis persistente, siendo atribuida al tratamiento esteroideo.

En septiembre/2008, comenzó con cuadro constitucional y astenia. Analíticamente: anemia desproporcionada al grado de insuficiencia renal y refractaria a Eritropoyetina, leucocitosis, función renal estabilizada y de nuevo hipocomplementemia (Hgb: 9,6 g/dL, Hcto: 30%, Leucocitos: 22780 /uL, Cr: 1,9 mg/dL, C3: 51,3 mg/dL, C4: 13,2 mg/dL) (Tabla 1). Fue valorado por Hematología y tras nueva biopsia de médula ósea, le diagnosticaron de síndrome mielodisplásico con citopenia refractaria, e iniciaron tratamiento con ciclos de 5- Azacitidina (130 mcg/sc/día) y dosis altas de Eritropoyetina (EPO 40 000 U sc 2 veces/semana).

Discusión

Las GNMP secundarias se asocian a diferentes enfermedades: hepatopatías VHC con o sin crioglobulinemia, VHB, endocarditis, bacteriemias, LES, disproteinemias y neoplasias: melanomas, carcinoma de células renales, LLC y LNH (entre las hematológicas) (2-3).

Diversos artículos publicados asocian las GNMP con enfermedades hematológicas, siendo lo más frecuente: LLC y LNH (4-6). En una revisión de Hill PA (4) sobre tres pacientes con LLC, encontraron uno con GNMP tipo I, otro con GNMP tipo III, y el tercero con GN fibrilar/inmuntactoide. Mutluay R (5) también comenta un caso de LLC asociado a GNMP y nefropatía de cadenas ligeras, que respondió con remisión parcial nefrológica al tratamiento recibido para su LLC.

Nuestro paciente fue diagnosticado de GNPM primaria tipo I, e iniciamos tratamiento con corticoides (2 mg/Kg/48 h, 4 meses y posterior reducción, en otros 15 meses).

Una vez sin tratamiento esteroideo, mantuvo una adecuada y estable función renal y una normalización del complemento. En Septiembre de 2008 sospechamos otra enfermedad subyacente, pues pese a mantener cifras de creatinina similares, observábamos anemia desproporcionada, hipocomplementemia y leucocitosis. Con el diagnóstico hematológico de SMD, el enfoque diagnóstico y terapéutico cambió por completo.

Por tanto puede tratarse de una GNMP primaria que posteriormente se asoció a una enfermedad hematológica, o que desde el principio haya sido una forma de GNMP secundaria al SMD, que se ha mantenido silente y ha aflorado cuando el paciente no recibía

corticoides. De todas formas no hemos encontrado en la literatura ninguna asociación similar previamente descrita.

Existen diversas publicaciones comentando los beneficios de los corticoides (2mg / Kg. /días alternos, 6-12 meses) en niños con GNMP primarias, indicados en síndrome nefrótico y en deterioro de función renal (7-8). No existe consenso acerca del tratamiento en los adultos, y el pronóstico suele ser malo (el 60% progresa a IRT en 10 años). En adultos con deterioro de función renal o síndrome nefrótico, estaría indicado tratamiento con antiagregantes, solos o combinados con esteroides (12 meses). (1-8)

Estudios recientes narran los beneficios del micofenolato mofetil junto con esteroides, en casos de GNMP refractaria (9).

En nuestro caso iniciamos tratamiento con corticoides precozmente por presentarse como una insuficiencia renal rápidamente progresiva y tras haber descartado causas secundarias. Consideramos que hubo respuesta a esteroides, al menos parcial, puesto que la función renal se estabilizó (Cr 2,1) y el complemento se normalizó.

Dos años después del diagnóstico de GNMP y tras nueve meses de la suspensión de esteroides, el paciente es diagnosticado de SMD. Pero cuatro años antes, cuando la función renal era normal, ya presentaba trombopenia megacariocítica y anemia normocítica normocrómica mostrando la biopsia de médula ósea cierto grado de displasia. Actualmente nos planteamos si la GNMP podría ser considerada como secundaria, o asociada al trastorno hematológico, y si de alguna manera el tratamiento con esteroides que se utilizó para tratar la patología glomerular, pudo afectar la evolución hematológica.

El SMD se caracteriza por citopenias crónicas acompañadas de una maduración celular anormal, presentando mayor riesgo de anemias, infecciones y progresión a leucemia aguda. Nuestro paciente fue diagnosticado de SMD con citopenia refractaria con displasia multilineal (clasificación de WHO). Según el sistema pronóstico internacional (IPSS), (que utiliza para su clasificación: porcentaje de blastos en médula ósea, cariotipo y número de citopenias) el paciente se encontraría en el grupo de riesgo bajo. Por ser de riesgo bajo y tener 77 años (septiembre/ 2008) la supervivencia media calculada sería de 3,9 años. Por tanto su tratamiento se basaría en medidas de soporte (antibióticos, transfusiones...), factores de crecimiento hematopoyéticos (Eritropoyetina...) y quimioterapia de intensidad baja/intermedia (5- Azacitidina).

No podríamos asegurar si es una asociación de dos enfermedades independientes: una GNMP primaria y un SMD, o si por el contrario se trata de una GNMP secundaria a una neoplasia hematológica. A favor de lo primero tendríamos la buena respuesta renal al tratamiento esteroideo. Si fuese una GNMP secundaria no hubiésemos obtenido respuesta con corticoides, y sólo se resolvería el daño renal tratando con quimioterapia el SMD. Además, en el SMD no están indicados los corticoides como tratamiento, pero por la evolución de nuestro caso, quizá pudo mantener silente la enfermedad hematológica durante el tiempo que los recibió.

TABLA / Evolución

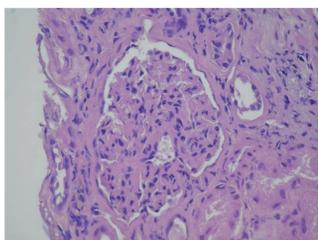
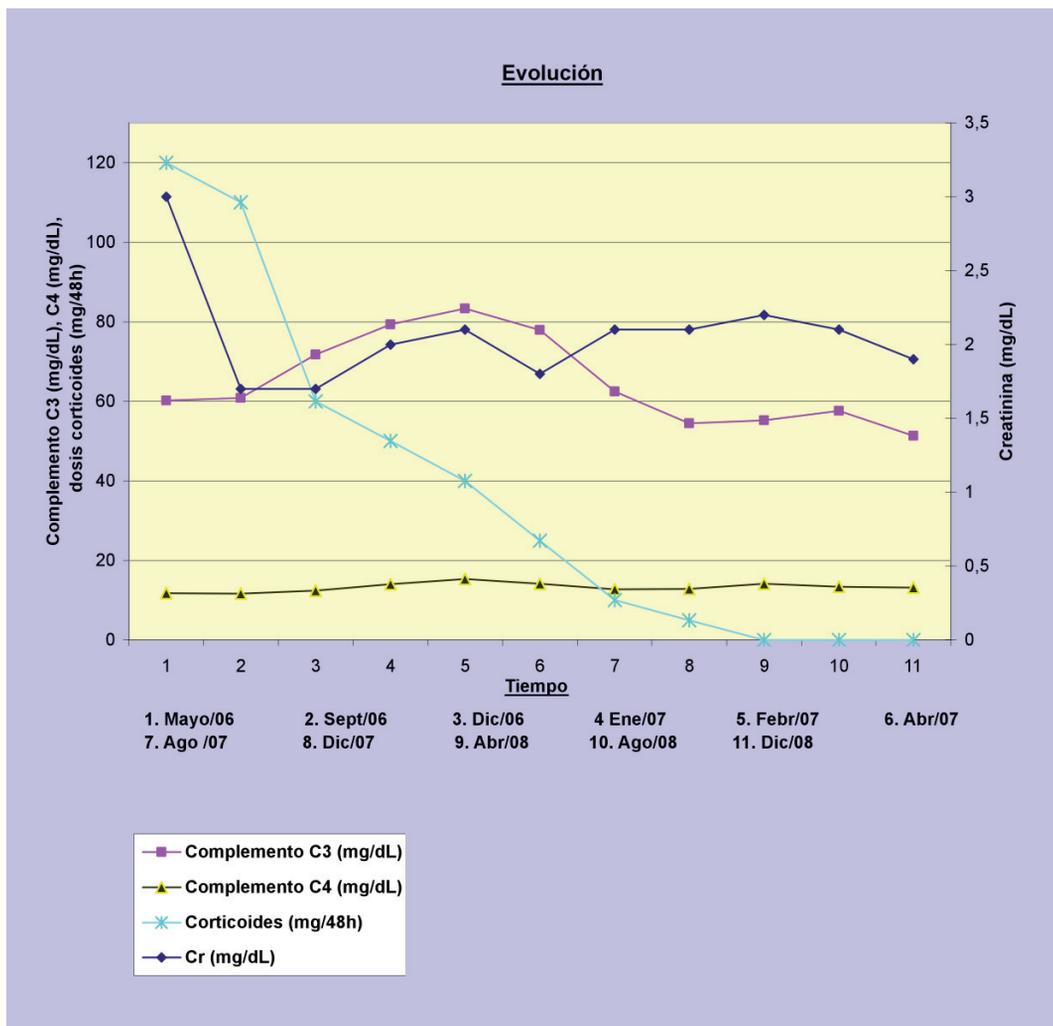


Figura 1

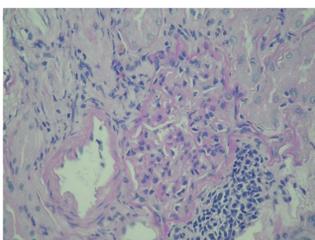


Figura 2

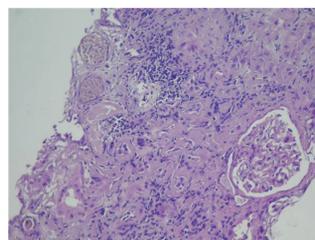


Figura 3

Bibliografía

- 1 Hernando Avendaño L., Aljama García P., Arias Rodríguez M., Caramelo Díaz C., Egido de los Ríos J., Lamas Peláez S. Nefrología Clínica. Panamericana. 375-382, Madrid, 2009.
- 2 Rose Burton D. Causes of membranoproliferative glomerulonephritis. Up to date. Octubre 2008.
- 3 Rahman RC., Pollino D., Drut R., Spizzirri FD. Malignancy-associated membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology* (1997) 11: 208-209.
- 4 Hill PA., Firkin F., Dwyer KM., Lee P., Murphy BF. Membranoproliferative glomerulonephritis in association with chronic lymphocytic leukaemia: a report of three cases. *Pathology* (2002, Abr); 34(2): 138-43.
- 5 Mutluay R., Aki SZ., Erten Y., Konca C., Yagci M., Barit G., Sindel S. Membranoproliferative glomerulonephritis and light-chain nephropathy in association with chronic lymphocytic leucemia. *Clin Nephrol.* (2008 Dic); 70(6):527-31.
- 6 Rault R., Holley JL., Banner B.F., el-Shahawy M. Glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma: a report of two cases and review of the literatura. *Am J Kidney Dis.* (1992 Jul); 20 (1):84-9.
- 7 Tarshish P., Bernstein J., Tobin J.N., Edelmann Jr C.M. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone, a report of The Internacional Study of Kidney Disease in Children. *Pediatric Nephrology.* (1992) 6:123-130.
- 8 Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Internacional Suppl.* (1999 Jun); 70:S41-6.
- 9 De S., Al-Nabhani D., Thorner P., Cattran D., Piscione TD., Licht C. Remission of resistant MPGN type I with Mycophenolate Mofetil and steroids. *Pediatric Nephrology* (2009 Mar); 24(3):597-600.
- 10 Estey Eliu H., Schrier Stanley L. Treatment and prognosis of the myelodysplasyic syndromes. Up to date. Octubre 2008.

CASO 27

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

Laura Espinel Costoso¹, Noelia Sanz Martín¹, Javier Mancha Ramos¹, Pablo Ruano Suarez¹, Franklin Idrovo Mora², Miguel Angel Martínez González², Fuensanta Moreno Barrio¹, Diego Rodríguez Puyol¹, Patricia Martínez Miguel¹

(1)Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid). (2)Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

Correspondencia: Laura Espinel Costoso
Email: laura-espinel@hotmail.com

Introducción

Los términos SHU y PTT fueron descritos con 30 años de diferencia, considerándolos inicialmente como entidades perfectamente definidas. En los últimos años se ha ido acuñando el término SHU/PTT por la dificultad en el diagnóstico de las formas preferencialmente etiquetadas como SHU, de aquellas con características de PTT. De hecho, comparten la misma lesión anatomopatológica (microangiopatía trombótica) y gran superposición de las manifestaciones analíticas y clínicas (1). La presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombopenia es común en ambas. Clásicamente hablamos de PTT cuando las alteraciones neurológicas son las que predominan, y de SHU si lo es el deterioro de la función renal (1,2).

De todas formas, en los últimos años un conocimiento más profundo de la patogenia del SHU-PTT nos está ayudando a comprender los mecanismos implicados en la generación del daño tisular, lo que nos está permitiendo diferenciar distintas entidades nosológicas con una vía final común de afectación orgánica, el SHU-PTT.

Los principales procesos que pueden condicionar la aparición del SHU-PTT son:

1. SHU/PTT por activación predominantemente endotelial
 - Infecciones (1, 2).
 - Fármacos (1, 2).
 - Déficit del factor H (1,3).

2. SHU/PTT por déficit de la degradación del factor de Von Willebrand
 - Déficit congénito de ADAMTS13 (1, 2, 3)/ receptor.
 - Anticuerpos anti ADAMTS13 (1, 2, 3, 4).
 - Anticuerpos anti-receptor ADAMTS13.

Exposición del Caso

Paciente de 67 años, con hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) tipo 2 como únicos antecedentes de interés, que acudió al servicio de urgencias por un cuadro de 10 días de evolución consistente en sensación distérmica, astenia y deposiciones diarreicas autolimitadas sin productos patológicos. En la exploración física destacaba la presencia de máculas eritematosas en dorso de manos y frente y lesiones costrosas en los labios. TA 160/80 mmHg. En la analítica de urgencias se detectó fracaso renal agudo con Cr 2.4 mg/dl (tres meses antes Cr 1.06 mg/dl), Hb 11.4 gr/dl, hematuria microscópica ++++ y proteinuria > 300 mg/dl (tres meses antes negativa).

Durante el ingreso presentó trombopenia y anemia progresiva con valores mínimos de 27.000/mm³ y de 6.7 gr/dl respectivamente. Los datos analíticos disponibles apoyaban el origen hemolítico de la anemia (3-4% de esquistocitos, elevación LDH y bilirrubina indirecta, y descenso de haptoglobina), sin hallazgos de anemia por posible mecanismo inmunológico (Coombs negativo) o por causas deficitarias (hierro, ferritina, vitamina B₁₂ y fólico normal). La normalidad en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina y nivel de fibrinógeno habla en contra de una coagulopatía de consumo.

Ante la sospecha clínica de SHU atípico, debido a la proteinuria en rango nefrótico (previamente negativa) con fracaso renal agudo severo asociado, realizamos biopsia renal (BR) e inicio de plasmaféresis y prednisona (1mg/kg/día). Se descartó la presencia de aparentes causas infecciosas, farmacológicas, proceso inmunológico subyacente o la presencia de un tumor oculto.

La BR mostraba 14 glomérulos, todos ellos con lesiones similares y aumento de la celularidad a expensas de infiltrado de células inflamatorias en las luces capilares que se acompañaba de agregados de hematíes y trombos de fibrina, a veces ocluyentes y en otras ocasiones en disposición parietal (figuras 1 y 2). Los mesangios estaban ampliados, aparentemente edematosos y con discreto aumento de la celularidad (figuras 1, 2, 3). Lesiones similares en vasos arteriolas. El intersticio mostraba edema y discretos infiltrados inflamatorios parcheados. Túbulos sin alteraciones significativas. Todo ello atribuible a microangiopatía trombótica.

A pesar del tratamiento con plasmaféresis (53 sesiones) y prednisona persistió la situación de hemólisis y trombopenia, por lo que se intensificó el tratamiento inmunosupresor añadiendo Rituximab (5 dosis de 375 mg/m² con una frecuencia semanal), objetivándose mejoría de la trombopenia y anemia, aunque persistiendo el deterioro de la función renal y la proteinuria, que alcanzó un máximo de 26 gr/24h. Mantuvo diuresis en todo momento. Desde el punto de vista neurológico, el paciente desarrolló un cuadro confusional con alteración del comportamiento e incapacidad para reconocer a familiares, con desorientación temporo-espacial, bradipsiquia y cierta inestabilidad para la marcha. Se descartó por RMN la presencia de patología isquémica aguda secundaria a su enfermedad de base. Ésta fue informada como atrofia cerebral córtico-subcortical y lesiones hiperintensas en sustancia blanca de ambos hemisferios sugerente de etiología isquémica. La situación clínica se vio agravada por un cuadro compatible con síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST) tipo infarto agudo de miocardio no Q, con HTA e insuficiencia cardíaca (IC) asociada, permaneciendo en la unidad de cuidados intensivos con perfusión de solinitrina y requiriendo diálisis con ultrafiltración. Debido a la falta de mejoría de la función renal y mal manejo del volumen, con datos de IC y edemas, el paciente quedó incluido en programa de hemodiálisis.

CASOS 27

Discusión

La etiología de la PTT/SHU es muy amplia, incluyéndose citotoxinas de tipo shiga (producidas por la cepa *E.coli* O157:H7) y con menos frecuencia por infecciones respiratorias y gastrointestinales producidas por otras bacterias productoras de citotoxinas (*S.tiphy*, *C.jejuni* y *S.pneumoniae*), secundario a fármacos (fundamentalmente quimioterápicos, también inmunosupresores como ciclosporina o tacrólimus y a agentes antiplaquetarios), SIDA, cáncer, embarazo, glomerulopatías primarias o lupus eritematoso sistémico entre otros (1,2).

Existen varias clasificaciones, pero la más práctica es la de Kaplan, que divide el SHU/PTT en idiopático y secundario a diversas causas.

Basándonos en lo dicho anteriormente, nuestro paciente cumple criterios de SHU/PTT idiopático y atípico, debido a la presencia de fracaso renal agudo severo y proteinuria en rango nefrótico, en paciente previamente diabético sin proteinuria y sin evidenciarse en la BR hallazgos sugerentes de nefropatía diabética. La presentación renal habitual del SHU/PTT suele consistir en hematuria microscópica y proteinuria subnefrótica (1). En el caso expuesto, la forma de presentación atípica podría plantear la duda de la existencia de una enfermedad glomerular asociada (6,7) que no se confirmó finalmente en la biopsia renal. Ante la sospecha clínica se iniciaron sesiones de plasmaféresis, añadiéndose corticoesteroides como tratamiento inmunosupresor adicional (8). Algunos sugieren que la asociación de corticoides a la plasmaféresis disminuye las tasas de recidivas y pueden mejorar la supervivencia de algunos pacientes (1). La asociación de Rituximab al tratamiento se hizo ante la falta de mejoría clínica con corticoesteroides y plasmaféresis (se consideró un caso refractario) (9,10) y en un intento de tener un mayor control sobre la proteinuria severa que presentaba el paciente, que llegó a ser de 26 gr/24h. El SCASEST e IC asociada que presentó el paciente durante el cuadro de SHU atípico, podrían englobarse como manifestaciones cardiológicas de la microangiopatía trombótica (1).

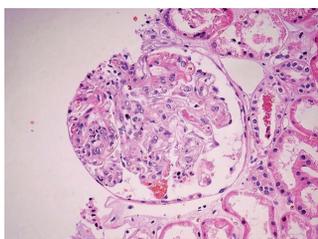


Figura 1

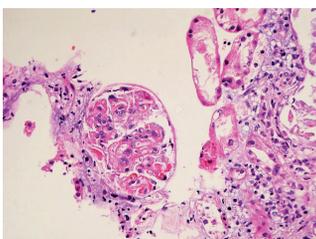


Figura 2

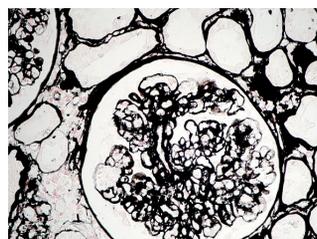


Figura 3

Figuras 1 y 2: Glomerulos que muestran engrosamiento global de paredes capilares por expansión de la zona subendotelial. Se observan áreas de necrosis fibrinoide segmentaria con trombos que contienen hematíes, esquistocitos, y cuerpos apoptóticos (HE 400X).

Figura 3: Pérdida de matriz mesangial correspondientes a zonas de mesangiolisis demostrada por la pérdida de tinción con la técnica de plata metenamina. (400X)

Bibliografía

- 1 Barry M. Brenner. Brenner and the Rector's the kidney. Editorial Elsevier España S.A. Páginas 1601-1607. 2005 edición en español.
- 2 Burton D Rose, MD; James N George, MD. Causes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. Up to date
- 3 Wolf, G. Not known from ADAM (TS-13) – Novel insights into the pathophysiology of thrombotic microangiopathies. *Nephron Dial Transplant* 2004; 19:1687-1693.
- 4 Tsai, HM, Lian, E. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585-1594.
- 5 Chow TW, Turner NA, Chintagumpala M, et al. Increased von Willebrand Factor binding to plaquets in single episode and recurrent types of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1998; 57:293-302.
- 6 Siegler RL, Brewer ED, Pysher TJ. Hemolytic uremic syndrome associated with glomerular disease. *AM J Kidney Dis* 1989 Feb; 13(2): 144-147.
- 7 Jha V, Murthy MS, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis due to haemolytic uremic syndrome: an unusual presentation. *Ren Fail* 1998 Nov; 20(6): 845-850.
- 8 James N, George, M.D. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2006; 354:1927-1935.
- 9 Yassa SK, Blessios G, Marinides G, Venuto RC. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening haemolytic-uremic syndrome. *Clin Transplant* 2005 Jun; 19(3): 423-426.
- 10 Koulova L, Alexandrescu D, Dutcher JP, O'Boyle KP, Eapen S, Wiernik PH. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *Am J Hematol* 2005 Jan; 78(1): 49-54.

1
2
O
S
A
C

CASO 28

NEFRITIS TUBULO-INTERSTICIAL AISLADA EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

M^a Jesús Moyano Franco¹, Javier Amor Sánchez¹, M^a José Gómez Rodríguez¹, Rosa Ortega Ruano¹, José R. Armas Padrón², José A. Milán Martín¹

(1)Servicio de Nefrología. (2)Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción

EL Lupus eritematoso sistémico (L.E.S.) es una enfermedad inflamatoria con afectación sistémica¹.

Los túbulos e intersticio están afectados en todas las formas de enfermedad renal; cambios que incluyen alteraciones del epitelio tubular: atrofia, hipertrofia, y fibrosis. Estos cambios son secundarios a enfermedad glomerular primaria o vascular, incluyendo el lupus eritematoso sistémico (LES)^{2,3}. Cambios túbulo-intersticiales con nefritis lúpica ocurren aproximadamente en dos tercios de los casos, pero la mayoría asociados a nefritis proliferativa difusa. Sólo unos pocos casos, han sido descritos en la literatura como nefritis intersticial aislada⁴⁻⁸.

Caso Clínico

Presentamos el caso de una mujer de 67 años de edad diagnosticada de hipertensión arterial desde hacía varios años controlada con Enalapril, sin otros antecedentes de interés. Acudió a urgencias por sensación nauseosa, malestar general y astenia de un mes de evolución. Refería "asco" a las comidas. En su centro de salud le diagnosticaron de infección de orina y anemia, y comenzó tratamiento con Ciprofloxacino. A la exploración, palidez de piel y mucosas. T.A. 114/62 mmHg. Tonos cardiacos rítmicos a buena frecuencia sin soplos; buen murmullo vesicular, sin ruidos patológicos. No edemas en miembros inferiores, signos de insuficiencia venosa periférica. No adenopatías palpables. En los análisis: Ht^o 27,8%; Hb 9,5 g/dl; serie blanca y plaquetaria normal. VSG 63 mm. Tiempos de coagulación: normales. Urea 182 mg/dl; creatinina 4,7 mg/dl; calcio 9 mg/dl; fósforo 4,2 mg/dl, proteínas totales 9 g/dl; LDH 262 U/L; transaminasas, bilirrubina, amilasa y ácido úrico: normales. Aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault): 17,73 ml/min. Inmunoproteínas: IgA 236 mg/dl; IgG 3100 mg/dl; IgM 103 mg/dl; C3: 76 mg/dl; C4: 19 mg/dl. Cadenas Kappa-s 774 mg/dl, cadenas Lambda 392 mg/dl. En el proteinograma se observó un pico de amplia base en región Gamma, con aumento de IgG (193%) y cadenas ligeras Kappa (191%) y Lambda (180%). Índice K/L= 1,97. Cadenas ligeras en orina: cadenas Kappa 13,7 mg/dl (0-0,7); cadenas Lambda 6,880 (0-0,39). Se realizó un aspirado y biopsia de médula ósea, que resultó normal. THS: 4,85 µU/ml, T4 libre 1,03 ng/fl; Ac anti-TPO 22,5 UI/ml; Ac anti-tiroglobulina 115,3 UI/ml. PTH: 110 pg/ml. Gasometría venosa: normal. Orina (tira reactiva): proteínas 25 mg/l; sedimento: abundantes leucocitos.

Marcadores tumorales: normales. Frotis de sangre periférica sin hallazgos patológicos en ninguna de las series. Serología viral (VHB, VHC e VIH): negativa. Autoanticuerpos: ANA +, anti-ADN positivos.

En una fibrogastruodenoscopia se objetivó una gastritis crónica superficial y una hernia hiatal por deslizamiento. Se realizó una ecografía de abdomen, ecocardiografía y una TC toraco-abdominal, dentro de la normalidad. Posteriormente se realizó una biopsia renal percutánea (18 glomérulos valorables): existen cuatro glomérulos con esclerosis global. El resto no muestran alteraciones significativas. Los túbulos presentan luces dilatadas y ocupadas por cilindros granulares que contienen detritus celulares. Existen focos de atrofia tubular y cilindros hialinos (Fig 1). En el intersticio y vasos, abundantes infiltrados de linfocitos y sobre todo de células plasmáticas que ensanchan el intersticio provocando colapso y desaparición de túbulos así como erosión de las membranas basales de los túbulos e infiltración epitelial de los mismos (Fig. 2 y 3). Las células plasmáticas muestran binucleación y escasa atipia. Las arteriolas presentan engrosamientos hialinos de sus paredes con disminución del calibre de sus luces. En la inmunofluorescencia se objetivó depósitos granulares a nivel de las paredes arteriales de complemento C'3 (++) y cilindros tubulares de IgA (++) . Por técnicas inmunohistoquímicas se advierten depósitos lineales a nivel de las membranas basales tubulares de cadena ligera tipo Kappa (K). El diagnóstico anatomopatológico fue nefritis túbulo-intersticial inflamatoria.

Discusión

Describimos el caso de mujer de 67 años de edad que presentó en los análisis una hipergammaglobulinemia policlonal, descartándose así la posibilidad de mieloma, macroglobulinemia o amiloidosis primaria. Nos planteamos un diagnóstico diferencial entre enfermedad hepática (cirrosis, hepatopatía crónica activa, alcohólica o cirrosis biliar), neoplasias (síndrome mieloproliferativo o neoplasias avanzadas), infecciones crónicas (Leishmaniasis, VIH, endocarditis o parasitosis) y enfermedades del sistema inmune (sarcoidosis, vasculitis o LES). La positividad de los anticuerpos y el cuadro clínico compatible de la paciente nos llevó al diagnóstico de lupus.

El diagnóstico histológico fue nefritis túbulo-intersticial inflamatoria. La biopsia renal no mostró alteraciones a nivel glomerular; presentó atrofia tubular, e infiltración de linfocitos y células plasmáticas en intersticio y en los vasos. Por técnicas de inmunofluorescencia se objetivaron depósitos de la fracción de complemento C'3 e IgA. La inmunohistoquímica advirtió depósitos lineales a nivel de la membrana basal tubular de cadenas ligeras Kappa. Este cuadro morfológico aparece en el 10% de los pacientes que sufren discrasias de células plasmáticas, más frecuentemente mieloma con predominio de cadenas ligeras tipo Kappa.

En la mayoría de los casos de LES, la afectación del glomérulo, como hemos expuesto anteriormente, es la principal lesión histológica. Aunque las lesiones túbulo-intersticiales se asocian frecuentemente a lesiones glomerulares severas, su aparición en ausencia de afectación glomerular, llamado nefritis lúpica túbulo-intersticial aislada, es muy raro.

Otras causas de nefritis túbulo-intersticial, tales como drogas o toxinas fueron descartadas en base a la historia de la paciente y a la ausencia de eosinófilos en el infiltrado de túbulos e intersticio.

La severa presencia de daño túbulo-intersticial en ausencia de daño glomerular significativo promueve la teoría de complejos inmunes ligados a uno o más autoantígenos túbulo-intersticiales que no se expresan en el glomérulo⁹. El mecanismo subyacente representa la formación in situ de complejos inmunes como resultado de la unión de autoanticuerpos

circulantes con antígenos^{4,9}. Los autoanticuerpos asociados a LES son los responsables de la formación de depósitos inmunes renales. Aunque el mecanismo exacto es desconocido, es posible que su patogenicidad dependa de las características estructurales de la región de unión antígeno-anticuerpo, del isotipo y de la carga isoeléctrica^{4,10}. Por otro lado, un estudio reciente habla sobre cómo la unión de las células T CD4+ a antígenos en la membrana basal glomerular podrían iniciar el daño glomerular que desencadenaría la glomerulonefritis¹¹. Es posible que un mecanismo similar pudiese participar en la patogénesis de la nefritis túbulo-intersticial.

Sobre el tratamiento de la nefritis túbulo-intersticial en el lupus, decir que no está establecido, pero parece que no requiere terapia inmunosupresora, y podría responder con dosis moderadas de esteroides orales¹².

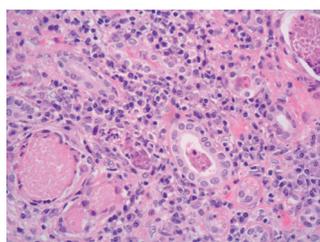


Figura 1

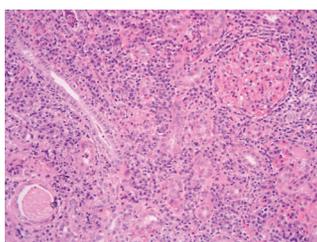


Figura 2

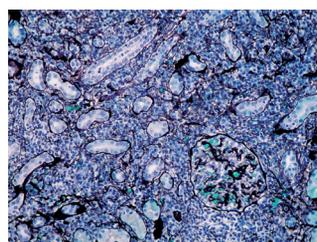


Figura 3

Figura 1: H-E (x400). Detalle del infiltrado linfoplasmocitario que afecta a paredes tubulares y cilindros granulares con algunos polimorfonucleares en las luces tubulares.

Figura 2: H-E (x200). Intersticio hiper celular con infiltrado de linfocitos y células plasmáticas, que provoca borramiento tubular. Adviértase glomérulos sin alteraciones.

Figura 3: Plata de Jones (x200). Intersticio hiper celular con infiltrado de linfocitos y células plasmáticas, que provoca borramiento tubular. Adviértase glomérulos sin alteraciones.

Bibliografía

- 1 Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1987;17:126-41.
- 2 D'Agati VD. Systemic lupus erythematosus. In: Silva FG, D'Agati VD, Dasdy T, editors. *Renal biopsy interpretation*. New York: Churchill Livingstone, 1997;181-220.
- 3 Churg J, Sobin LH. *Renal disease: classification and atlas of glomerular disease*. Tokyo: Igaku-shoin, 1982.
- 4 Singh AK, Ucci A, Madias NE. Predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 273-278.
- 5 Makkre SP. Tubular Basement membrane antibody induced interstitial nephritis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1980;69:949-952.

- 6 Tron F, Gineval D, Droz D. Immunological mediated acute renal failure of nonglomerular origin in the course of systemic lupus erythematosus (SLE). *Am J Med* 1979;67: 529-532.
- 7 Klahr S, Lynch R. clinicopathological conference: interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1980;69: 775-778.
- 8 Curr H, Kopoloviz Y, Gross DJ. Chronic predominant interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus : a follow-up three years and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 1987;46: 617-623.
- 9 Couser WJ, Salant DJ, Madaio MP, Adler S, Groggel Gc. Factors influencing glomerular and tubulointerstitial patterns of injury in SLE. *Am J Kidney Dis* 1982;2: 126-134.
- 10 Koffler R, Dixon FJ, Theophilopoulos AN. The genetic origin of autoantibodies. *Immunol Today* 1987; 8: 374-380.
- 11 Wu j, Hicks J, Borillo J, Glass II WF, Lou Y-H. CD4+ T cells specific to a glomerular basement membrane antigen mediate glomerulonephritis. *J Clin Invest* 2002; 109: 517-524.
- 12 Michail S, Stathakis C, Marinaki S, Revenas C, Nakapoulos L, Vaiopoulos G. Relapse of predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *Lupus* 2003;12: 728-9.

CASO 29

VASCULITIS SISTÉMICA ASOCIADA A P-ANCA CON UN DESENLACE FATAL

Manuel David Sánchez Martos, Josefa Borrego Hinojosa, Manuel Polaina Rusillo, Rafael Luque Barona¹, Carmen Patricia Gutiérrez Rivas, M^a Carmen Viñolo López, Gloria Viedma Chamorro

Servicios de Nefrología y (1)Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén

Correspondencia: Manuel David Sánchez Martos

Email: mda2505@gmail.com

Introducción

El síndrome de Churg-Strauss(1), también llamado granulomatosis alérgica es una vasculitis primaria de tipo necrotizante de pequeños y medianos vasos con afectación multisistémica caracterizada por rinitis alérgica, asma y eosinofilia en el extendido periférico. El órgano más comúnmente afectado es el pulmón seguido del sistema nervioso y la piel, pero puede afectar a cualquier órgano ó sistema incluyendo el sistema cardiovascular, gastrointestinal y el renal(2). Es una enfermedad rara que constituye el 2% del total de las vasculitis. Aparece con mayor frecuencia en la edad media de la vida y es más común en hombres que en mujeres (5:1).

Exposición del caso

Varón de 47 años, agricultor (con exposición frecuente a compuestos sulfurados) con antecedentes de asma bronquial y rinitis alérgica con escasa actividad clínica, sin tratamiento desde hace unos 10 años. Derivado por cuadro febril de predominio vespertino de 3 semanas de evolución, disuria, polaquiuria y tenesmo vesical a pesar de la instauración de tratamiento antibiótico con amoxiclavulánico y ciprofloxacino. A esto se le suma la aparición de náuseas y vómitos de repetición asociados a escasa ingesta oral.

Exploración física: Tensión arterial: 125/79 mm Hg. Pulso: 77 l.p.m. Peso: 79.2 Kg. Talla: 165 cm. IMC 29 Kg/m². Normal coloración de piel y mucosas. Cráneo: Normal configuración, lengua y boca normal. Cuello: No bocio, adenopatías ni éstasis yugular. Carótidas laten con normalidad. Auscultación respiratoria: descenso global del murmullo vesicular con roncus dispersos. Circulatorio: Tonos cardiacos puros y rítmicos. Abdomen: Normal a la exploración, no visceromegalia. No soplos abdominales. Puñopercusión renal bilateral negativa. Extremidades: ligeros edemas en extremidades inferiores. Pulsos pedios conservados y simétricos.

Pruebas complementarias: Analítica: Hemograma: Hb: 9.7 gr/dl, Hct: 28.3%, Leucocitos: 6.800/mm³. Plaquetas: 154.000. Estudio de coagulación: normal. Frotis de sangre periférica: sin evidencia de esquistocitos. Bioquímica: Glucosa: 103 mg/dl. Urea: 298 mg/dl, Creatinina: 4.9 mg/dl, Acido úrico: 10.6 mg/dl, Potasio: 3.9 mEq/l, Calcio: 8.7 mg/dl,

Fósforo: 7 mg/dl, Triglicéridos: 182 mg/dl. Colesterol: 271 mg/dl, LDL: 191 mg/dl. Hierro 51 µg/dl, Ferritina: 813 ng/ml, Transferrina 27 mg/dl; PTH 225.7 pg/ml, Hemoglobina glicosilada: 5.3 %. Proteinograma: P. Totales: 5.9 g/dl, Albúmina: 3.2 g/dl. Alfa1: 2.5 %, Alfa 2: 14.7 %, Beta: 13.8 %, Gamma: 14.8 %. Inmunología: IgG: 1520 mg/dl, IgA: 482 mg/dl, IgM: 59 mg/dl, IgE: 2237 UI/ml; C3: 176 mg/dl, C4: 50 mg/dl; Inmunofijación: hipergammaglobulinemia policlonal; ANA: negativo, Anti-DNA: negativo, Anti-MPO (p-Anca): 83.73 (positivo); Anti-PR3 (c-Anca): 1.65; Anti-ENA/Sm: negativo, Anti-ENA/SS-A: negativo, Anti-ENA/SS-B: negativo. Anti-Tiroglobulina y Anti-Microsomales negativos. Hormonas tiroideas: normales. PCR: 165 mg/l. Anticoagulante lúpico: positivo débil. PSA total: normal. Marcadores virales: virus Hepatitis B y C negativo. Orina: Proteinuria: 4.7 g/24h. Microalbuminuria: 3296 mg/24h. Sedimento: 243 hematíes. Hemocultivos: negativos. Urocultivo: desarrollo de enterococcus faecalis (antibiograma sensible a ampicilina).

Otras exploraciones complementarias: Fondo de ojo: retinopatía hipertensiva grado I en ojo izquierdo y grado III en ojo derecho. Ecografía abdominal, renal y de vía urinaria: Ambos riñones presentan aumento de su diámetro sagital; aproximadamente 15 cm, con discreto aumento de la ecogenicidad de la corteza pero conservando buena diferenciación córtico-medular y con normalidad de la vía excretora. Vejiga no replecionada. Colelitiasis biliar a nivel de fundus y región infundibular sin signos inflamatorios de la misma. Vía biliar de calibre normal. Eco döppler renal: Ambos riñones se encuentran aumentados de tamaño (14 cm para RD y 13.2 cm para RI). Ambas venas renales se visualizan permeables. Ecocardiografía: Dilatación ligera de aurícula izquierda. Cavidades cardiacas no dilatadas. Grosor parietal ventricular izquierdo ligeramente aumentado sobre todo a nivel septal. Función sistólica ventricular izquierda no deprimida. Sin lesiones valvulares orgánicas ni funcionales significativas (regurgitación mitral mínima). TAC tóraco-abdominal sin contraste iv: Pequeñas adenopatías prevasculares y retroesternales a nivel de cayado aórtico y precarinales sin significado patológico. No adenopatías axilares. Se observan múltiples lesiones periféricas fibrosas mal definidas en ambos hemitórax y pequeña lesión de aspecto quístico de pared fina y nodular tenue que pudiera corresponder a enfermedad autoinmune. En cortes abdominales altos se observa hipertrofia segmento externo de LHI (variante de la normalidad). Bazo, páncreas, adrenales y riñones de características normales. Cálculo estratificado a nivel de vesícula biliar. No adenopatías ni ascitis. TAC de cráneo y senos paranasales sin contraste iv: Cráneo sin alteraciones. Normal neumatización de senos paranasales, desviación moderada de tabique nasal, sin evidencia de erosión de cornetes. No alteración a nivel de cavum. Rinoscopia: fosas nasales de aspecto normal. Biopsia de mucosa nasal: normal. Pruebas funcionales respiratorias: compatibles con un patrón obstructivo. Test TLCO: Disminuido (0.87).

La analítica al ingreso era compatible con insuficiencia renal severa (Creatinina plasmática (Crp): 10.6 mg/dl; Urea 196 mg/dl), sedimento urinario activo (> 300 proteínas y 200 hematíes en la tira reactiva) y anemia (Hemoglobina (Hb): 8 g/dl, Hematocrito (Hto): 25%).

Ante la situación de fracaso renal agudo se realiza hemodiálisis urgente con buena tolerancia. Y ante la sospecha de insuficiencia renal rápidamente progresiva (Crp: 1.4 mg/dl el mes previo) se realiza biopsia renal. En ella identificamos 14 glomérulos (figura 1), de los cuales 13 presentan proliferación extracapilar (figura 2) con formación de semilunas epiteliales y fibrosas (figura 3). Se observa necrosis fibrinoide del penacho glomerular y ruptura focal de la cápsula de Bowman. No se observan eosinófilos. A nivel vascular se aprecia inflamación periarterial, extravasación hemática y signos indirectos de leucocitoclastia en médula. La Inmunofluorescencia fue negativa. El diagnóstico anatomopatológico fue el siguiente: glomerulonefritis pauciinmune con formación de semilunas. Unido a la presencia de Anti-MPO (p-ANCA) positivos (83.73) e Ig E elevada (2237 UI/ml) nos lleva al diagnóstico de vasculitis sistémica con afectación renal y pulmonar asociada a p-ANCA.

Durante su ingreso se realizaron siete sesiones de hemodiálisis. El paciente recuperó la diuresis y experimento una mejoría en la función renal, motivo por el cual se suspendió la hemodiálisis.

Se inicia tratamiento con bolus de metilprednisolona (500 mg/24h) durante 3 días seguidos de prednisona oral (1 mg/kg/día) y bolus de ciclofosfamida (750 mg) con frecuencia mensual sin aparición de efectos secundarios. La función renal mejora hasta normalizarse (Crp: 1 mg/dl). También fue tratado de una infección urinaria por enterococcus faecalis sensible a ampicilina (urocultivo negativo al alta). Durante el ingreso para la administración del tercer bolus de ciclofosfamida aparece un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda que motivó ingreso en UCI y éxitus.

Discusión

Para establecer el diagnóstico de Síndrome de Churg-Strauss son necesarios 4 de los 6 criterios(3) que se enumeran a continuación (según la clasificación del American College of Rheumatology en 1990): 1.- Historia de asma; 2- Eosinofilia (>10%); 3.- Mono o polineuropatía atribuible a vasculitis sistémica; 4.- Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios atribuibles a vasculitis sistémica; 5.- Anormalidades de los senos paranasales; 6.- Eosinófilos extravasculares (confirmado con biopsia). En nuestro caso, hicimos el diagnóstico diferencial(4) entre la granulomatosis de Wegener (c-ANCA positivo), la poliangeitis microscópica (c-ANCA y p-ANCA positivo) y el síndrome de Churg-Strauss (p-ANCA positivo). Nos decantamos por el síndrome de Churg-Strauss por la ausencia de granulomas necrotizantes, por el resultado de la inmunología (p-ANCA positivo, c-ANCA negativo y elevación de IgE) y por la clínica de afectación renal y pulmonar (falleció por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda) a pesar de no cumplir todos los criterios diagnósticos enumerados con anterioridad. El tratamiento se realiza habitualmente con tres bolus en días consecutivos de metilprednisolona (500 mg) seguidos de prednisona vía oral, en dosis de 0,5 a 1,5 mg/kg/día y ciclofosfamida (administración de bolus intravenoso con frecuencia mensual ajustada a función renal) con baja tasa de resistencias, pero como sucede en nuestro caso, en la literatura(5) se han relatado situaciones con patología fulminante y un desenlace fatal como le ocurrió a nuestro paciente.

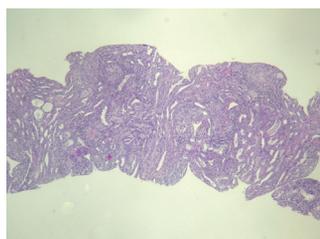


Figura 1

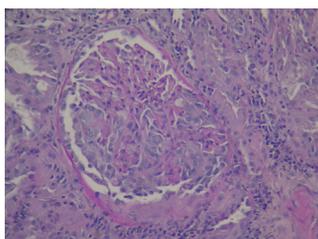


Figura 2

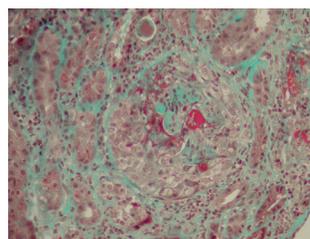


Figura 3

Figura 1: Vista global del cilindro, en la que se aprecian cuatro glomérulos hiper celulares y compactos, inflamación intersticial y atrofia tubular focal (HE, 4x).

Figura 2: Proliferación extracapilar marcada sin formación de semilunas (PAS-díastasa, 20x).

Figura 3: Semiluna epitelial con obliteración del penacho glomerular y necrosis fibrinoide focal (Tricrómico de Masson, 20x).

Bibliografía

- 1 López Rengifo D., Contreras Zúñiga E., Fernando Osio L. Síndrome de Churg Strauss. Rev.Colomb.Reumatol. 2007; 14 (3):237-240.
- 2 Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. Nephrol Dial Transplant 1990; 5:161-167.
- 3 Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum 1990; 33(8): 1094-1100.
- 4 Hernando Avendaño L., Aljama García P., Arias Rodriguez M. Nefrología clínica. Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2009
- 5 Semple D, Keogh J, Forni L, Venn R. Vasculitis on the intensive care unit: Clinical Review. Crit care 2005; 9: 193-197.

Con la colaboración de :



Secretaría Sociedad Española de Nefrología
<http://www.senefro.org> (Grupos de trabajo)
clubnefropatologia@senefro.org / glosen@senefro.org