

Síndrome nefrótico, anticuerpos anti-PLA2R y glomerulonefritis membranosa. ¿Es necesaria la biopsia renal?

Nephrotic syndrome, anti-PLA2R and membranous glomerulonephritis. Is the renal biopsy necessary?

Sr. Director:

La glomerulonefritis membranosa (GNM) se caracteriza por el depósito de complejos autoinmunes a nivel subepitelial^{1,2}. Aproximadamente el 75% de los casos de GNM son primarias o idiopáticas, mientras que el resto, formas secundarias, se asocian a enfermedades sistémicas, infecciones, neoplasias y fármacos². Un 70-80% de los pacientes adultos con GNM primaria presentan anticuerpos circulantes frente al receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (anti-PLA2R), presente en la membrana podocitaria. Estos anticuerpos, que no se han descrito en otras glomerulopatías, tienen valor diagnóstico para la GNM primaria, y se correlacionan con la actividad clínica y la respuesta al tratamiento^{3,4}.

Describimos a un paciente con GNM, test positivos para anti-PLA2R mediante 2 técnicas y patrón histológico de causa secundaria, probablemente lúpica.

Varón de 77 años remitido por síndrome nefrótico. Dentro de sus antecedentes destacaban: epilepsia diagnosticada hace 40-50 años en tratamiento con difenilhidantoína. Ocho meses antes comenzó con edemas de miembros inferiores y cifras de presión arterial elevadas. Refería nicturia de 2-3 veces, sin otros síntomas sistémicos. En tratamiento con difenilhidantoína, amlodipino, furosemida y enoxaparina. Exploración física: presión arterial 143/86 mmHg, edema de miembros inferiores con fovea hasta rodillas; resto de la exploración anodina.

Exploraciones complementarias: hemoglobina: 10,3 g/dl, leucocitos 6.310/mm³ (linfocitos 1.300/mm³); VCM y CHCM: normales, plaquetas: 276.000, hierro 82 microg/dl, ferritina 29,2 ng/ml, Coombs directo negativo, urea 32 mg/dl, creatinina 1,20 mg/dl, albúmina 2,3 g/dl; la coagulación, los iones y el resto de la bioquímica elemental eran normales. IgG 461 mg/dl, IgM 34 mg/dl, IgA normal. Electroforesis de alta resolución en suero: débil componente monoclonal IgG kappa (cadenas kappa 52,6 mg/l, cadenas lambda 27,2 mg/l, relación kappa/lambda 1,94). Anticuerpos anti-PLA2R positivos por inmunofluorescencia indirecta y por ELISA 274 U/ml (valor de referencia <20), (inmunofluorescencia indirecta y ELISA: Medizinische Labordiagnostika, EUROINMUN AG, Luebeck, Alemania). ANA+ 1/1.280; C3, C4, anti-ADN, antihistonas,

ENA, anticardiolipinas, ANCA, anti-TPO y crioglobulinas normales/negativas. Enzima convertidora de angiotensina, hormonas tiroideas y PSA normales. Orina: proteinuria 8.920 g/24 h (electroforesis de alta resolución: patrón glomerular no selectivo, débil componente monoclonal IgG kappa). Cultivo de orina negativo. Mantoux y quantiferon negativos. Serología negativa para VHB, VHC, VIH, Parvovirus B19 y CMV; EBV infección pasada. PCR VHB y PCR VHC negativas. RPR negativo.

Radiografía de tórax y ecocardiografía sin alteraciones; TAC tórax-abdomen-pelvis: derrame pleural laminar bilateral, sin otras alteraciones; RMN de venas renales: no signos de trombosis, gastro/colonoscopia: pólipos de colon que se resecan (biopsia: adenomas tubulares con displasia de bajo grado).

Se realizó biopsia renal percutánea (18 glomérulos, 2 de ellos esclerosados) que mostraba engrosamiento de las membranas basales con aspecto vacuolizado y proliferación mesangial; la inmunofluorescencia reveló IgG y C3 con patrón granular difuso en paredes capilares y mesangio, C1q negativo, kappa y lambda positivas (+++); en el estudio de microscopia electrónica se observaron depósitos masivos subendoteliales, subepiteliales y mesangiales y fusión podocitaria (fig. 1). En conjunto compatible con GNM secundaria.

Durante la colonoscopia con sedación, que se preparó con senósidos y enema fisiológico, el paciente sufrió una hipotensión y la creatinina se elevó hasta 1,69 mg/dl. Se desestimó utilizar IECA/ARA2, al menos inicialmente, y se trató con prednisona y micofenolato de mofetilo.

Nuestra primera impresión diagnóstica fue una GNM primaria. Sin embargo, la presencia de proliferación mesangial y de depósitos subendoteliales y mesangiales indica una forma secundaria de GNM. Descartamos razonablemente hepatitis B, C y neoplasia. No había restricción de cadena ligera por lo que no parece tratarse de una gammapatía monoclonal con afectación renal. Consideramos que nuestro paciente puede tener un lupus eritematoso sistémico latente. La GNM lúpica puede cursar con pocas manifestaciones clínicas y serológicas de lupus eritematoso sistémico⁵. Por otra parte, de acuerdo con los criterios de la SLICC, este paciente podría ser diagnosticado de lupus eritematoso sistémico⁶. Parece

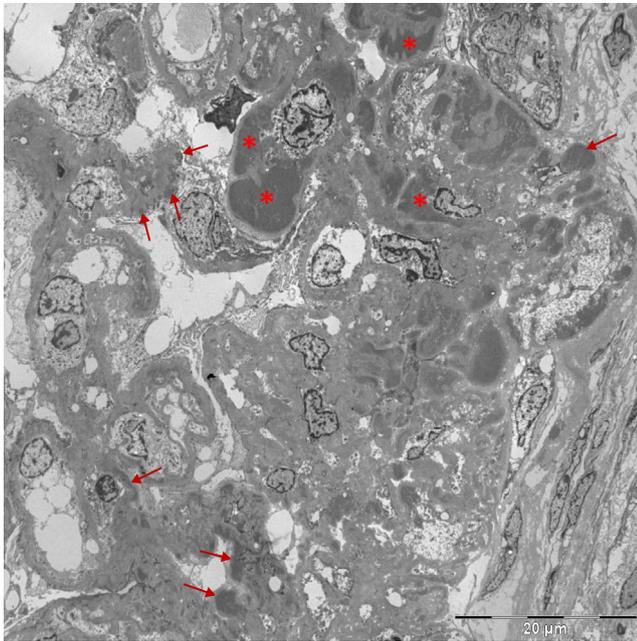


Figura 1 – Depósitos subendoteliales (*) y subepiteliales (flechas). ME x 1.400.

poco probable que la difenilhidantoína haya desempeñado algún papel, porque en el lupus inducido por fármacos la nefropatía es rara y suelen ser positivos los anticuerpos antihistonas.

Los anti-PLA2R representan un biomarcador útil para el diagnóstico de la GNM primaria; en algunos estudios las técnicas para su detección tuvieron una sensibilidad del 94,4% (inmunofluorescencia indirecta) y del 97,2% (ELISA) y una especificidad del 100%⁷. Se han descrito anti-PLA2R positivos en la nefropatía membranosa secundaria a cáncer, lupus, hepatitis B y sarcoidosis¹. Qin et al.⁸ estudiaron a 20 pacientes con nefropatía membranosa lúpica y en uno de ellos los anti-PLA2R fueron positivos. Otra publicación⁹ recoge 25 pacientes de origen predominantemente europeo, diagnosticados de nefropatía membranosa lúpica y en ningún caso se detectó anti-PLA2R. Por tanto, la positividad de anti-PLA2R en la GNM lúpica es infrecuente, de significado dudoso y puede ser una mera coincidencia. Sin embargo, en la nefropatía membranosa secundaria a VHB y sarcoidosis con anti-PLA2R positivos, sí podrían desempeñar estos anticuerpos un papel patogénico^{10,11}.

Se ha sugerido que en un síndrome nefrótico con anti-PLA2R positivos se puede asumir el diagnóstico de GNM sobre todo en casos de riesgo para realizar biopsia renal¹. Como ilustra este paciente, salvo que exista contraindicación importante, la biopsia aporta información adicional necesaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimiento

Al Dr. Jerónimo Forteza (Unidad Mixta de Patología Molecular, Instituto Valenciano de Patología, Universidad Católica de Valencia) por el estudio de microscopía electrónica.

BIBLIOGRAFÍA

- Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: A journey from bench to bedside. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:138–47.
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361:11–21.
- Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1286–91.
- Hoxha E, Kneißler U, Stege G, Zahner G, Thiele I, Panzer U, et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2012;82:797–804.
- Dominguez-Gil B, Hernández E, Carreño A, González E, Ortiz M, Sierra MP, et al. Peculiaridades diagnósticas y evolutivas de la glomerulonefritis membranosa lúpica. *Nefrología*. 2000;20:523–31.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86.
- Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Quiles-Pérez MT, Salcedo MT, Arbós-Via MA, Ostos H, et al. Prevalencia, valor diagnóstico y características clínicas asociadas a la presencia de niveles circulantes y depósitos renales de anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 en nefropatía membranosa idiopática. *Nefrología*. 2014;34:353–9.
- Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1137–43.
- Gunnarsson I, Schlumberger W, Rönnelid J. Antibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) and membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:585–6.
- Xie Q, Li Y, Xue J, Xiong Z, Wang L, Sun Z, et al. Renal phospholipase A2 receptor in hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;41:345–53.
- Stehlé T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1047–50.

Raúl Alvarado^{a,*}, Ricardo Enríquez^a, Tania Muci^b, Ana Esther Sirvent^a, Valle Lozano Vera^c, Isabel Millán^a y Cesar González^a

^a Sección de Nefrología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España

^b Sección de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España

© Servicio de Análisis Clínico, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raulalvarado202930@gmail.com
(R. Alvarado).

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.016>