

CASOS CLINICOS

Nefropatía membranosa asociada a síndrome hipereosinofílico idiopático

A. J. PEREZ PEREZ *, V. GUTIERREZ MILLET *, J. J. NAVAS PALACIOS **, F. ALVAREZ UDE *, G. USERA **, I. BELLO NICOLAU *, J. M. CONDE **, C. PRIETO * y J. L. RODICIO *.

* Servicio de Nefrología.

** Departamento de Anatomía Patológica.

Ciudad Sanitaria 1.º de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 31 años con síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa asociada a síndrome hipereosinofílico idiopático (SHI) con manifestaciones predominantemente dermatológicas y sin afectación endomiocárdica. A propósito de esta asociación, excepcionalmente referida, se hace una revisión de la literatura y se discuten los posibles mecanismos inmunopatogénicos involucrados. La administración de esteroides produjo una regresión de las alteraciones hematológicas y las lesiones dérmicas, pero no modificó el síndrome nefrótico.

Palabras clave: Síndrome hipereosinofílico idiopático. Nefropatía membranosa.

MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED TO IDIOPATHIC HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME

SUMMARY

A 31 year old female had a nephrotic syndrome secondary to membranous glomerulonephritis associated to an idiopathic hypereosinophilic syndrome. The patient had marked skin manifestations and no endomyocardial involvement. Because of this rare association the literature has been reviewed and the immunopathogenetic mechanisms are discussed. Treatment with corticosteroids produced remission of the hematologic and skin manifestations, however the nephrotic syndrome persisted.

Key words: Idiopathic hypereosinophilic syndrome. Membranous nephropathy.

INTRODUCCION

El síndrome hipereosinofílico idiopático (SHI) es una entidad de curso espontáneo y progresivo, caracterizada por una hipereosinofilia sanguínea y medular con infiltración uni o multivisceral, siendo la afectación cardíaca el marcador más expresivo de severidad y la causa más frecuente de mortalidad¹. Recientemente, sin embargo, el pronóstico ha mejorado sensiblemente debido al empleo de un esquema de aproximación terapéutica a base de prednisona e hidroxiurea².

La afectación renal, pobremente referida, varía del 12

al 36 %, según las escasas series que le han prestado atención¹⁻⁴. Clínicamente se expresa por una proteinuria moderada en rango no nefrótico, hipertensión, microhematuria e insuficiencia renal, en algunos casos progresiva.

Histológicamente se han documentado nefropatías glomerulares necrotizantes¹, glomerulonefritis proliferativa focal⁴ y mesangial³, nefroesclerosis, infartos secundarios a la afectación vascular o a fenómenos embólicos e infiltración eosinófila intersticial^{1,3}. La nefropatía membranosa también se ha comunicado asociada al SHI en dos ocasiones, que sepamos⁴. Presentamos un caso de nuestra experiencia donde hemos detectado esta asociación. A propósito del mismo, hemos revisado en la literatura las referencias de afectación renal, así como los argumentos que ponen en evidencia los trastornos inmunológicos que pueden explicar la patogenia de casos como el presente.

Recibido: 25 de septiembre de 1982.

En forma definitiva: 9 de febrero de 1983.

Aceptado: 9 de marzo de 1983.

Correspondencia: Dr. V. Gutiérrez Millet.

Servicio de Nefrología.

Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social 1.º de Octubre. Madrid.

CASO CLINICO

A. D. G., mujer de 31 años. Refería desde 6 meses antes la aparición de lesiones dérmicas papuloeritematosas con componente pruriginoso en tronco y extremidades. Cuatro meses más tarde comienza con edemas maleolares y palpebrales, descubriéndose proteinuria, motivo por el que ingresa en el hospital en octubre de 1979. No refería historia de enfermedad atópica ni evidencia de hipersensibilidad a drogas. El comienzo de su cuadro era previo a la aparición del síndrome tóxico epidémico en España. La exploración cardiopulmonar fue normal. TA 110/70 mmHg. No presentaba hallazgos patológicos en abdomen y no tenía linfadenopatías. La Rx. de tórax fue normal. En el hemograma tenía 8.000 leucocitos/mm³ con una eosinofilia del 45 % (3.600 eosinofilos/mm³) (4 meses antes se había comprobado una de 15 %). Hcto. 29 %, Hb. 9,8 g. %, veloc. de sedimentación 136 mm. a la primera hora, plaquetas 342.000, con estudio de coagulación normal. En el SMAC-12: creatinina plasmática de 1,6 mg. %, con aclaramiento de creatinina de 58 ml/min., proteínas totales de 4 g. % y en el proteinograma: albúmina de 27,5 % y gammaglobulina del 30,5 %. Colesterol 383 mg/dl., triglicéridos 865 mg/dl. Los parámetros de función hepática estaban en el rango de normalidad. En orina: proteinuria entre 11 y 20 g/24 horas y en recuento de Addis 40 × 10⁶ leucocitos, 6 × 10⁶ hematias, 37 × 10⁶ cil. granulosos y 18 × 10⁶ cil. hialinos en 12 horas. Urocultivo estéril. El estudio de HBsAg, HBsAc, fenómeno LE, ANA, Ac. anti-DNA, VDRL, crioglobulinas, crioaglutininas, PCR, ASLO y látex fue negativo. La IEF en sangre y orina no demostró paraproteínas. Acido fólico 1,8 µg/ml. (normal 3,1-9,7), vit. B₁₂ 262 pg/ml. (normal 231-820). Test inmunofluorescencia para hidatidosis y toxoplasmosis negativo. El estudio de heces tampoco pudo demostrar huevos, quistes o parásitos. La prueba de tuberculina fue negativa. Una punción medular mostró un intenso infiltrado eosinófilo con disminución de los depósitos de hierro. El ECG fue normal y un ecocardiograma no logró detectar signos de afectación endomiocárdica.

Por la sospecha de una neoplasia oculta se realizaron las siguientes exploraciones que resultaron negativas: estudio ginecológico incluido una ecografía pélvica, estudio gastroduodenal, urografías i.v., mamografías, gammagrafía y estudio de la función tiroidea y TAC abdominal.

Diversas biopsias cutáneas, en diferente estadio evolutivo, fueron tomadas, siendo los hallazgos más significativos: hiperplasia epidérmica con focos de paraqueratosis, espongiosis y exocitosis por linfocitos y a veces por eosinófilos; infiltrados linfohistiocitarios perivascuales con eosinófilos en proporción variable.

Una biopsia renal percutánea mostró los siguientes hallazgos: Microscopia óptica: Cilindro renal con siete glomérulos, con engrosamiento difuso y homogéneo de las membranas basales capilares del ovillo, en grado moderado. Con tinción de plata no se vieron espículas y con tricrómico se observaron depósitos granulares extramembranosos. En el intersticio, inflamación crónica inespecífica y túbulos con discreta atrofia focal. Vasos sin alteraciones.

Inmunofluorescencia: Insuficiente (cilindro medular sin glomérulos).

Microscopia electrónica: Se estudió un glomérulo que presentaba una marcada hipertrofia podocitaria con fusión pedicelar difusa. Había frecuentes depósitos granulares densos (Fig. 1) dispuestos seriadamente en la vertiente extramembranosa de la MBG. La reacción de la misma a los depósitos era escasa o nula (Fig. 2). Cambios endoteliales y mesangiales inespecíficos.

Diagnóstico histológico: Glomerulonefritis membranosa, en estadio I.

El cuadro en conjunto, descartadas razonablemente neoplasias, parasitosis y collagenosis fue interpretado como un SHI con afectación cutánea severa y sin evidencia de afectación cardíaca, asociado a una nefropatía membranosa. Se inició tratamiento con dieta hiposódica, diuréticos, clofibrato y prednisona



Fig. 1.—Asa capilar glomerular con numerosos depósitos subepiteliales, de tamaño pequeño y dispuestos de modo seriado (flechas) (ME × 10.000).



Fig 2.—Depósitos granulares densos en la vertiente subepitelial de la membrana basal glomerular. No se observa reacción de la misma (ME × 20.000).

a dosis inicial de 1,5 mg/kg/día, observándose una rápida respuesta eosinopénica, con clara mejoría de las lesiones cutáneas. Por un episodio de tromboflebitis en una pierna hizo un tratamiento anticoagulante durante 6 meses. Excepto esporádicos rebotes dérmicos de menor intensidad y un episodio de peritonitis neumocócica en julio de 1980, la evolución ha sido estable, persistiendo, sin embargo, el síndrome nefrótico y las alteraciones en el sedimento. La enferma continúa mantenida crónicamente con 15 mg. de prednisona en días alternos.

DISCUSION

Cien años después de la primera descripción del eosinófilo por EHRlich permanecen sin perfilarse definitivamente sus funciones. Su capacidad para inactivar mediadores liberados por mastocitos tras reacciones mediadas por IgE, y una habilidad particular para dañar larvas de parásitos helmintos (especialmente *Esquistosoma mansoni*), han sido perfectamente comprobadas⁵. Además, es conocida su actividad fagocítica de inmunocomplejos, bacterias y otras partículas, y su respuesta a determinados factores quimiotácticos como la histamina y las fracciones del complemento C₅₆₇ y C_{5a}^{5,6}.

Su participación en diversos síndromes clínicos caracterizados por una clara hipersensibilidad de base inmunológica no hace sino confirmar su papel, mal delimitado aún, en los sistemas de respuesta inmune.

Dentro del espectro de los cuadros clínicos caracterizados por eosinofilia, tiene lugar importante el llamado síndrome hipereosinófilo idiopático (SHI). Esta denominación, que no se hizo posible hasta 1968⁷, ha sido capaz de englobar diferentes descripciones que, por su diversidad, confundían el problema convirtiéndolo en una cuestión semántica. En 1975 CHUSID¹ delimita con precisión el SHI en base a los siguientes criterios:

- 1) Eosinofilia persistente superior a 1.500/mm³ durante más de 6 meses, o muerte antes de ese tiempo con signos y síntomas de la enfermedad.
- 2) Ausencia de enfermedad parasitaria, alérgica, autoinmune u otras causas de eosinofilia.
- 3) Signos y síntomas de afectación orgánica.

Entre las «dianas» de afectación visceral ha sido la cardíaca la que ha despertado mayor interés, debido a su influencia funesta sobre el pronóstico^{4,8}. Otros órganos afectados también con frecuencia son el sistema hematopoyético, SNC, pulmón, hígado, piel y el tracto gastrointestinal^{1,9,12}.

El riñón, sin embargo, ha sido citado excepcionalmente en la literatura. Las escasas series que le han prestado interés indican una frecuencia de afectación variable entre el 12 y el 36 %. En la aportación de CHUSID¹, 5 de sus 14 casos tenían afectación renal. Tres de ellos presentaban proteinuria moderada, uno cursó con microhematuria intermitente y 3 desarrollaron insuficiencia renal. La hipertensión arterial se observó en 6 de los 14 casos (43 %), 2 de los cuales desarrollaron uremia terminal y en ambos la histología mostró una glomerulitis necrotizante. Otros 2 enfermos biopsiados mostraron nefroan-

gioesclerosis, infartos renales e infiltrados eosinófilos e infartos y aumento del mesangio, respectivamente. El quinto caso, con proteinuria que remitió con tratamiento corticoideo, no se biopsió. La respuesta terapéutica en los otros 3 casos en que se intentó, con esteroides e inmunosupresores, sólo fue eficaz en una ocasión. La revisión que se hizo en ese trabajo de la casuística previa halló afectación renal en 12 de 57 casos (20 %), ninguno de los cuales fue biopsiado, asistiéndose en muchos de ellos a uremia preterminal en el seno de insuficiencia cardíaca congestiva.

En la literatura médica española, RIESGO³ describe 2 casos con cardiopatía severa, ambos con proteinuria y uno de ellos con ligera insuficiencia renal, cediendo en este último, ambas circunstancias tras terapéutica con azatioprina. La histología en los 2 casos mostró una infiltración eosinófila intersticial y en uno discretas alteraciones mesangiales proliferativas. PARRILLO² en su revisión terapéutica sitúa, sin pormenorizar, la afectación renal en el 12 %. Por su parte, SOLLEY⁴ previamente, repasando 5 casos de «endomiocardiopatía con eosinofilia» idiopática encontró una afectación glomerular en 3 de ellos, que histológicamente correspondían a una glomerulonefritis proliferativa focal en un caso, y a una nefropatía membranosa en los 2 restantes. Todos ellos murieron prematuramente de insuficiencia cardíaca intratable.

El caso que presentamos reúne también esta asociación: nefropatía membranosa idiopática en una enferma con SHI, pero sin aparente afectación cardíaca. Se observó respuesta parcial al tratamiento esteroideo mantenido y eosinopenia inmediata al mismo, persistiendo, sin embargo, el síndrome nefrótico.

La respuesta eosinopénica a los esteroides ha sido considerada, junto con la existencia de angioedema y de tasas de IgE elevadas en sangre, como factor de buen pronóstico², que en el caso presente se confirma. Factores que empobrecerían el pronóstico, como una leucocitosis superior a 100.000/mm³, presencia de blastos circulantes o aparición de insuficiencia cardíaca congestiva — que no se han dado en nuestro caso — son, por el contrario, responsables de la elevada morbimortalidad del SHI, a excepción de algunos casos aislados¹⁰. Así, la mortalidad sin tratamiento alcanza hasta el 77 % al cabo de 3 años².

Recientemente, sin embargo, la utilización de un esquema terapéutico a base de prednisona, y en caso de corticorresistencia, hidroxiurea, ha reducido dramáticamente la mortalidad a los 3 años al 4 %². Se ha llegado incluso a proponer un sistema formal de contaje a base de parámetros clínicos y hematológicos que proporcionarían una guía en la identificación precoz de estos pacientes, y en la selección del tratamiento apropiado^{11,12}.

Asimismo, se ha comprobado una mejoría ecográfica de la afectación cardíaca, persistiendo la polémica sobre si ésta depende o no de la respuesta eosinopénica, avallada por su coincidencia en algunos casos y por la eficacia de la leucoféresis¹³. Algunos autores atribuyen la

afectación cardiaca a la cardiotoxicidad del eosinófilo a través de la denominada proteína básica mayor (PBM)^{5,14}, o a la puesta en marcha de un estímulo antigénico causado por la modificación de proteínas endo y/o miocárdicas tras una agresión infecciosa (virus, micoplasma) o de carácter desconocido^{4,15}.

En esta línea patogénica cabe situar la afectación renal. Efectivamente, en un estudio inmunológico del SHI se ha demostrado la presencia de inmunocomplejos en el 32 % de los casos⁶. La existencia de los mismos, cuyo componente antigénico es desconocido, podría explicar las lesiones encontradas en el glomérulo renal, y especialmente los depósitos granulares densos de la nefropatía membranosa. La infiltración eosinófila renal, de producirse, podría ser secundaria a la liberación de mediadores quimiotácticos, habiéndose citado como hipótesis que los mediadores sirven incluso para localizar a los eosinófilos en lugares donde tienen lugar reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE⁵, aunque PARRILLO⁶ no ha encontrado relación entre la IgE sérica y los inmunocomplejos circulantes. La infiltración eosinófila facilitaría además la fagocitosis de inmunocomplejos, como ya es sabido.

Todos estos datos especulativos, sin embargo, permanecen inconexos todavía, como prueba más de la oscuridad que aún envuelve el papel del eosinófilo en los síndromes donde es el protagonista principal, y más en particular en cuanto a la participación renal en el síndrome hipereosinofílico idiopático.

BIBLIOGRAFIA

1. CHUSID, M. J.; DALE, D. C.; WEST, B. C., y WOLFF, S. M.: «The hypereosinophilic syndrome». *Medicine* (Baltimore), 54: 1-27, 1975.
2. PARRILLO, J. E.; FAUCI, A. S., y WOLFF, S. M.: «Therapy of the hypereosinophilic syndrome». *Ann. Intern. Med.*, 89: 167-172, 1978.
3. RIESGO, I.; MARIN, R.; FUENTE, E.; LOBO, C.; SANCHEZ, R.; PRIETO, J.; ORTEGA, F., y ALVAREZ-GRANDE, J.: «Síndrome hipereosinófilo: presentación de 2 casos con diferentes peculiaridades clínicas e idéntica afectación cardiaca». *Rev. Clín. Esp.*, 159: 211-216, 1980.
4. SOLLEY, G. O.; MALDONADO, J. E.; GLEICH, G. J.; GIULIANI, E. R.; HOAGLAND, H. C.; PIERRE, R. V., y BROWN, Jr., A. L.: «Endomyocardopathy with eosinophilia». *Mayo Clin. Proc.*, 51: 697-708, 1976.
5. BUTTERWORTH, A. E., y DAVID, J. R.: «Eosinophil function». *N. Engl. J. Med.*, 304: 154-156, 1981.
6. PARRILLO, J. E.; LAWLEY, T. J.; FRANK, M. M.; KAPLAN, A. P., y FAUCI, A. S.: «Immunologic reactivity in the hypereosinophilic syndrome». *J. Allergy Clin. Immunol.*, 64: 113-121, 1979.
7. HARDY, W. R., y ANDERSON, R. E.: «The hypereosinophilic syndromes». *Ann. Intern. Med.*, 68: 1220-1229, 1968.
8. PARRILLO, J. E.; BORER, J. S.; HENRY, W. L.; WOLFF, S. M., y FAUCI, A. S.: «The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients with review of the literature». *Am. J. Med.*, 67: 572-582, 1979.
9. KLEIN, N. C.; HARGROVE, R. L.; SLEISENGER, M. H., y JEFFRIES, G. H.: «Eosinophilic gastroenteritis». *Medicine* (Baltimore), 49: 299-319, 1970.
10. RESNICK, N., y MYERSON, R. M.: «Hypereosinophilic syndrome. Report of two cases, with prolonged courses». *Am. J. Med.*, 51: 560-564, 1971.
11. FLAUM, M. A.; SCHOOLEY, R. T.; FAUCI, A. S., y GRALNICK, H. R.: «A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations». *Blood*, 58: 1012-1020, 1981.
12. SCHOOLEY, R. T.; FLAUM, M. A.; GRALNICK, H. R., y FAUCI, A. S.: «A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. II. Clinical manifestations». *Blood*, 58: 1021-1026, 1981.
13. ELLMAN, L.; MILLER, L., y RAPPEPORT, J.: «Leukopheresis therapy of a hypereosinophilic disorder». *JAMA*, 230: 1004-1005, 1974.
14. GLEICH, G. J.; FRIGAS, E.; LOEGERING, D. A.; WASSOM, D. L., y STEINMULLER, D.: «Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein». *J. Immunol.*, 123: 2925-2927, 1979.
15. TALLGREN, L. G.; WEGELIUS, R.; ANDERSSON, L. C., y JANS-SON, E.: «Eosinophilic leukaemia: recovery of micoplasma orale from the bone marrow». *Acta Med. Scand.*, 195: 87-92, 1974.