

La importancia de la histopatología en el diagnóstico de patología glomerular. Discordancia entre hallazgos serológicos e histológicos

Rami Ghais Fernández¹, Carlos M. Hidalgo Ordoñez¹, María Inés Rodríguez Pastore¹, Gera Andrea Latino García¹, M. Josefa Martín Gago¹, Miguel Carvajal Álvarez², Andrea Soria Montoya³, Alfonso Pobes Martínez de Salinas¹

¹Área de Gestión Clínica de Nefrología Interáreas 7 y 8, Hospital Valle del Nalón. Langreo. Asturias

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Valle del Nalón. Langreo. Asturias

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo. Asturias

NefroPlus 2024;16(2):62-65

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

CASO CLÍNICO

Varón de 76 años en seguimiento en consultas externas de Nefrología por enfermedad renal crónica (ERC) G3aA3 (creatinina basal: 1-1,1 mg/dl y cociente albúmina/creatinina: 1.000 mg/g) atribuida en un principio a nefroangioesclerosis e hipertensión arterial (HTA) de larga data (140-150/70-80 mmHg) en tratamiento con olmesartán/hidroclorotiazida (40/12,5 mg) y lercanidipino (10 mg).

En revisión programada se objetiva, sin otra manifestación clínica acompañante, aumento significativo de proteinuria (cociente albúmina/creatinina: 3.500 mg/g; sistemático con proteinuria +4, hematuria +2 y sedimento con el 39% de los hematíes dismórficos) con función renal respetada (creatinina: 0,95 mg/dl). El resto de la analítica es normal, aunque destaca la albúmina sérica de 40,0 g/l (35,0-52,0). En la exploración física no se evidencian edemas ni otros signos de sobrecarga de volumen. La radiografía no presenta condensaciones ni infiltrados.

Realizada una ecografía abdominal, ambos riñones son de forma y tamaño normal, con espesor normal del córtex y correcta diferenciación corticomedular. No se aprecia dilatación de los sistemas colectores.

Se solicita analítica con autoinmunidad que depara IgG, 12,1 g/l (7,0-16,0); IgA, 2,56 g/l (0,7-4,0); IgM, 0,91 g/l (0,4-2,3); C3,

1,26 g/l (0,9-1,8); C4, 0,333 g/l (0,1-0,4), con proteinograma normal; anticuerpos antinucleares negativos, y antirreceptor fosfolipasa A2 (PLA2R) negativo. Anticuerpos anti-trombospondina tipo 1 (antiTSP1) negativo. Anticuerpos antimembrana basal glomerular < 0,2. Anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos (ANCA) positivos; título: 1/40 (patrón: pANCA). Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos frente a la proteinasa 3 (PR3-ANCA) < 0,2 (positivo ≥ 1 U/ml). Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos frente a la Mieloperoxidasa (MPO-ANCA) (EIA), 5,5 (positivo ≥ 1 U/ml).

Ante estos hallazgos se decide realizar una biopsia renal con el siguiente resultado: 12 glomérulos, 3 de ellos completamente esclerosados. En los preservados se aprecia un discreto engrosamiento de la membrana basal, lo que confiere a las luces ca-

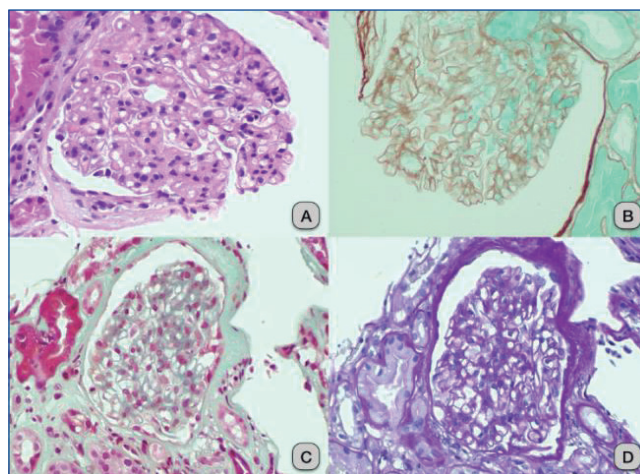


Figura 1. Microscopía óptica. A) Tinción de H-E, 400x. B) Tinción de plata-metenamina, 400x. C) Tinción de tricrómico de Masson, 400x. D) Tinción de ácido periódico de Schiff (PAS), 400 x.

Correspondencia: Rami Ghais Fernández

Servicio de Nefrología.

Hospital de Cabueñes. Los Prados, 395, Periurbano - Rural, 33394 Gijón.

rgghais089@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

pilares un contorno rígido. No se identifica aumento de la celularidad mesangial ni infiltrado inflamatorio o semilunas. No hay signos de vasculitis y a nivel tubulointersticial los túbulos muestran celularidad epitelial preservada sin signos de atrofia ni fibrosis (fig. 1).

En la inmunofluorescencia destaca IgG: +++ (tinción lineal en membrana basal glomerular). El resto de valores (IgA, IgM, C3, C1Q, C4; albúmina, fibrinógeno, cadenas ligeras kappa y cadenas ligeras lambda) se encuentra dentro de los límites normales. Atrapamiento segmentario de C3 e IgM en áreas de esclerosis o cicatrices. Controles internos: albúmina en membranas basales tubulares (MBT) y membrana basal glomerular (MBG), C3 en vasos, IgA en cilindros urinarios (fig. 2).

DISCUSIÓN

¿Cuál es su aproximación diagnóstica principal?

En este caso destaca la irrupción inesperada de hematuria dismórfica y aumento marcado de la proteinuria en un paciente previamente catalogado como nefroangioesclerosis, por lo demás asintomático y sin presentar deterioro de la función renal. Impresiona de un proceso glomerular no advertido previamente, causante de la patología de base.

Centrándonos en hallazgos analíticos, podemos establecer unas conclusiones iniciales.

Ante la ausencia de descenso de complemento C3 y C4, podríamos excluir inicialmente varias entidades (glomerulonefritis membranoproliferativas, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, crioglobulinemia, enfermedad por depósitos de cadenas pesadas, microangiopatía trombótica, glomerulonefritis postinfecciosa y enfermedad ateroembólica). Anticuerpos antinucleares y antígenos nucleares extraíbles negativos permiten también descartar nefritis lúpica.

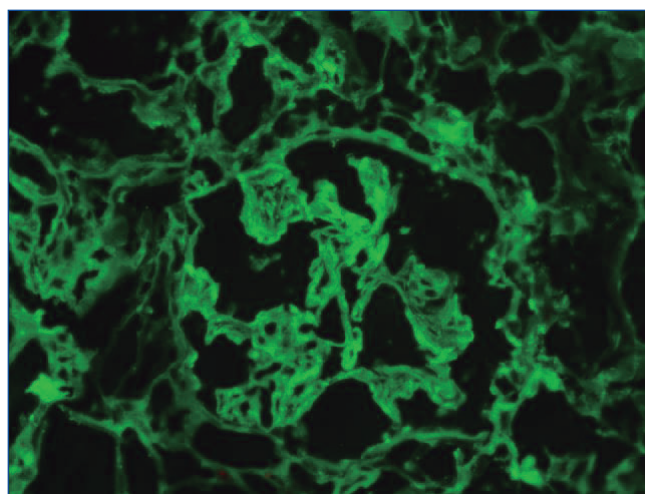


Figura 2. Estudio de inmunofluorescencia.

La negatividad de los marcadores analíticos para nefropatía membranosa y en menor medida la presentación con proteinuria subnefrótica no nos hacen pensar de entrada en esta entidad.

Una amiloidosis primaria no parece corresponderse con un proteinograma normal y la secundaria no cuenta con una causa evidente previa.

Ante la presencia de MPO-ANCA. Mieloperoxidasa (EIA) 5,5 (positivo ≥ 1 U/ml), nuestra atención se centra en una vasculitis como principal sospecha. Si bien los títulos referidos parecen bajos para la agresividad del cuadro clínico, no es infrecuente la falta de correlación entre la serología y la presentación clínica.

Se decide realizar una biopsia renal de cuyo informe anatómico-patológico se extraen las siguientes conclusiones: la ausencia de émbolos de cristales de colesterol en capilares glomerulares descarta enfermedad renal ateroembólica.

Ante la ausencia de hiper celularidad glomerular y la ausencia de infiltración de neutrófilos o monocitos/linfocitos con ausencia de C3 en inmunofluorescencia se descarta glomerulonefritis postinfecciosa.

La ausencia de proliferación endocapilar difusa y la ausencia de engrosamiento marcado de paredes capilares sumada a los hallazgos de la inmunofluorescencia (ausencia de depósitos de IgA, IgM, C3, etc.) descartan la glomerulonefritis membranoproliferativa y lupus eritematoso sistémico.

No existe aumento de matriz e hiper celularidad mesangial con inmunofluorescencia negativa para IgA como se esperaría de una glomerulonefritis por IgA.

No se objetivan depósitos extracelulares en zonas mesangiales, en lámina basal ni en capilares glomerulares. A pesar de no disponer de tinción de rojo Congo podríamos descartar razonablemente amiloidosis.

A primera vista, un discreto engrosamiento de la membrana basal nos pone en la pista de una posible nefropatía membranosa, un diagnóstico que casaría bien con la presentación clínica, pero la muestra carece de captación de IgG y C3 granular en los capilares glomerulares como es de rigor. En ocasiones pueden verse formas proliferativas, a la manera de las vasculitis, pero se conserva el patrón de IF granular subepitelial, no presente en este caso.

Es preciso descartar una glomerulonefritis extracapilar dada la positividad para MPO. La ausencia de semilunas, vasculitis o necrosis fibrinoide, así como una inmunofluorescencia con ausencia de depósitos de IgA e IgM la descarta.

A nivel tubulointersticial, los túbulos muestran celularidad epitelial preservada sin signos de atrofia ni fibrosis, por lo que podemos descartar la nefritis tubulointersticial como diagnóstico etiológico.

Dada la discordancia ente hallazgos analíticos y hallazgos histológicos, ¿qué otras pruebas complementarias podrían ayudar a establecer el diagnóstico de nuestro paciente? ¿Cuál sería su diagnóstico?

Podemos concluir tras la discusión que estamos ante una biopsia renal en la que el hallazgo clave es la presencia en inmunofluorescencia de IgG +++ con patrón lineal en membrana basal glomerular, como habitualmente describimos en la glomerulonefritis de Goodpasture. El problema principal es la negatividad analítica para los anticuerpos antimembrana basal glomerular. Estos autoanticuerpos se analizaron inicialmente con citometría de flujo y, dada la discordancia observada, se instó a realizar un nuevo análisis mediante la técnica ELISA y el resultado nuevamente fue negativo.

Por todo lo anterior concluimos que estamos ante una glomerulonefritis antimembrana basal glomerular atípica.

La glomerulonefritis antimembrana basal glomerular clásica está causada por autoanticuerpos circulantes contra epítomos en el dominio NC1 de la cadena α -3 del colágeno tipo IV (α 3NC1), conocido como antígeno de Goodpasture. Es importante resaltar que las técnicas utilizadas habitualmente van dirigidas exclusivamente contra los antígenos de cadena α -3 del colágeno tipo IV (α 3NC1). Sin embargo, además de los anticuerpos clásicos, existen otros contra antígenos de la cadena α de colágeno tipo IV como α 4NC1 o α 5NC1.

Existe una forma de presentación de glomerulonefritis antimembrana basal glomerular atípica caracterizada por ausencia de detección de anticuerpos circulantes contra α 3NC1. La pre-

sentación histológica es variable y destaca la ausencia de semi-lunas con inmunofluorescencia persistentemente positiva para IgG. En la presentación clínica atípica destaca una menor agresividad respecto a la forma clásica. Se objetivan hematuria, proteinuria y leve deterioro de la función renal o incluso con función renal preservada. No va acompañada de afectación pulmonar.

Evolución y tratamiento del caso clínico

Se inicia tratamiento con prednisona 60 mg, con desescalada de dosis progresiva hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5 mg/día, micofenolato de mofetilo 2 gramos al día, y se objetiva una respuesta completa a los 6 meses.

La función renal estuvo preservada durante todo el tratamiento como se puede observar en la tabla 1.

Se objetivó un descenso progresivo de la proteinuria desde el inicio. Se partía de un cociente proteínas/creatinina de 3.375 mg/g inicialmente y se asistió a un descenso progresivo de esta (tabla 2) llegando a valores de cociente proteínas/creatinina de 490 mg/g.

Cabe resaltar también la desaparición de hematuria tras los 6 meses (tabla 3).

Es justo en este momento en que parece que la enfermedad ha respondido al tratamiento cuando en una exploración rutinaria se objetiva una lesión nodular en lóbulo medio pulmonar que resulta ser maligna. Por tanto se suspende la inmunosupresión. Esto llevó acarreado la reaparición de la proteinuria y la hema-

Tabla 1. Evolución de la función renal

	28/10/2022 - 12	15/11/2022 - 07	25/11/2022 - 13	15/12/2022 - 09	12/01/2023 - 13	30/01/2023 - 14	14/02/2023 - 12	06/03/2023 - 15	09/03/2023 - 11	10/03/2023 - 10	21/03/2023 - 09
CREATININA (mg/dl)	0.97	0.98	0.96	1.1	1.12	1.29	1.23	1.18	1.24	1.17	1.16

Tabla 2. Evolución de proteinuria medida como cociente proteínas/creatinina

	28/10/2022 - 13	15/11/2022 - 07	25/11/2022 - 12	12/01/2023 - 14	30/01/2023 - 13	13/02/2023 - 13	02/03/2023 - 15	05/05/2023 - 12	17/05/2023 - 10
PROTEÍNAS-CREATININA (orina aislada) (indef)	3375.71	3411.15	3340.43	3633.84	3093.22	3431.37	2382.72	719.64	490.71

Tabla 3. Evolución de la hematuria

	09/09/2022 - 13	28/10/2022 - 13	15/11/2022 - 07	25/11/2022 - 13	12/01/2023 - 14	30/01/2023 - 14	13/02/2023 - 14	02/03/2023 - 11	13/03/2023 - 14	05/05/2023 - 12
ERITROCITOS (indef)	2+	2+	++++	1+	2+	1+	1+	Negativo	Indicios	Negativo

Tabla 4. Evolución de proteinuria tras suspensión de tratamiento inmunosupresor

	05/05/2023 - 12	17/05/2023 - 10	05/06/2023 - 13	22/09/2023 - 14
PROTEÍNAS-CREATININA (orina aislada) (indef)	719.64	490.71	1935.92	2369.08

turia, falleciendo el paciente precozmente a causa de la neoplasia (tabla 4).

Con todos los datos de resultados presentados previamente podemos concluir que con el tratamiento inmunosupresor realizado se ha conseguido una remisión completa. Lamentablemente

no se ha podido mantener a largo plazo dado la aparición de complicaciones que han obligado a la suspensión del tratamiento inmunosupresor.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de interés por parte de ningún autor