

Paciente subsahariano con síndrome nefrótico masivo: un reto diagnóstico

Leonor Fayos de Arizón¹, Iara Da Silva Santos¹, Laureano Pérez Oller², Bernat Guasch Aragay², Carol Arana Aliaga¹, Maya Sánchez Baya¹, Silvia Benito García¹, Ferran Algaba Arrea³, Javier Gimeno Beltrán⁴, Yolanda Arce Terroba³, Montserrat Mercedes Díaz Encarnación¹

¹Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona

²Servicio de Nefrología. Consorci Hospitalari de Vic. Vic. Barcelona

³Servicio de Anatomía Patológica. Fundació Puigvert. Barcelona

⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Mar. Barcelona

NefroPlus 2019;11(2):82-86

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La glomerulonefritis fibrilar es una enfermedad por depósitos poco frecuente, que hasta en un tercio de los casos se asocia a otros procesos. Se ha encontrado en relación con gammapatía monoclonal y, con menor frecuencia, con el virus de la inmunodeficiencia humana. Se presenta un caso de un varón de 46 años con antecedentes de virus de la inmunodeficiencia humana con carga viral positiva y reactivación de virus de la hepatitis B, que debuta con síndrome nefrótico masivo y deterioro de función renal. El estudio histopatológico mostró un patrón compatible con glomerulonefritis membranosa, con depósitos granulares en asas y mesangio de IgG, C3, y C1q; destacaban depósitos monotípicos de kappa y expansión mesangial. La microscopía electrónica confirmó el diagnóstico de glomerulonefritis fibrilar. En el diagnóstico de la glomerulonefritis fibrilar es clave la microscopía electrónica, ya que la óptica puede ser poco específica.

Palabras clave: Nefropatía por VIH. Raza negra. Glomerulonefritis fibrilar. Gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR).

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis fibrilar (GNF) es una entidad poco frecuente; supone menos del 1% de las biopsias de riñón nativo que se realizan anualmente. La mayoría de casos son idiopáticos, aunque hasta en un tercio puede ser secundaria. En este sentido se han descrito las asociaciones con el virus de la hepatitis C (VHC), enfermedades autoinmunes, disproteinemias y neoplasias, tanto sólidas como hematológicas¹.

Clásicamente aparece en pacientes de mediana edad (50-60 años), que debutan con proteinuria en rango nefrótico e insuficiencia renal; la hipertensión arterial y la microhematuria

son frecuentes. Tiene mal pronóstico, a los 4 años del diagnóstico hasta un 50% de los pacientes presentan enfermedad renal crónica terminal (ERCT). No hay correlación significativa en cuanto al pronóstico y el riesgo de ERCT entre casos de GNF primarias y secundarias². A nivel terapéutico, no existe un régimen establecido; los inhibidores del sistema renina-angiotensina deberían considerarse en todos los pacientes. En la mayoría de series publicadas, el uso de inmunosupresores no ha demostrado frenar la progresión renal, aunque se han visto resultados positivos con rituximab³. En el diagnóstico es imprescindible la microscopía electrónica, aunque recientemente ha surgido un nuevo biomarcador inmunohistoquímico, el DNAJB9, con una sensibilidad del 98% y una especificidad > 99%⁴, que puede revolucionar el diagnóstico e incluso podría tener implicaciones en cuanto a la patogenia, aún desconocida.

CASO CLÍNICO

Varón de 41 años, natural de Senegal, exfumador, con antecedentes de sífilis latente tratada en 2014, hipertensión arterial y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 2, que se le

Correspondencia: Montserrat Mercedes Díaz Encarnación

Servicio de Nefrología.

Fundació Puigvert.

Cartagena, 340-350. 08025 Barcelona.

mmdiaz@fundacio-puigvert.es

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

diagnosticó en 2013; inició tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) hasta 2016, año en que abandonó los controles. Reinició controles en noviembre de 2018, con carga viral activa (2.220 copias) y recuento bajo de CD4, 290, e inició terapia antirretroviral con una combinación de abacavir, dolutegravir y lamivudina.

Semanas después, acudió a urgencias por cuadro de síndrome tóxico con pérdida de 6-8 kg de peso y edemas progresivos de 2 meses de evolución. Se solicitó analítica sanguínea en la que destacó anemia normocítica y normocrómica con hemoglobina (Hb) de 96 g/l, con plaquetas en rango normal (249.000) y neutropenia de 1.790 sin linfopenia. A nivel renal se evidenció deterioro de la función renal con creatinina de 143 $\mu\text{mol/l}$, sin alteraciones iónicas, con hipoalbuminemia de 22 g/l y proteinuria en rango nefrótico (relación proteína/creatinina en orina de 3.347 mg/g). El sedimento de orina fue negativo, sin presencia de hematuria ni leucocituria.

Ante el diagnóstico de síndrome nefrótico, el paciente ingresó para estudio. En el análisis inmunológico destacó proteinograma con hipergammaglobulinemia policlonal y aumento de inmunoglobulina (Ig) G e IgM (29,3 y 4,3 g/l, respectivamente), además de un aumento de cadenas ligeras séricas (kappa, 1.680 mg/l, y lambda, 706 mg/l) con ratio kappa/lambda de 2,4 y una elevación moderada de beta-2 microglobulina de 14,1 mg/l (1,1-2,4 mg/l). En la orina de 24 h se confirmó una proteinuria nefrótica de 4,2 g y proteinuria de Bence-Jones negativa. En la serología destacó una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) no conocida (HbsAg y anti-HBc IgG positivos) y VIH activo, con carga viral positiva (2.200 copias) y CD4 de 260 (13,8%).

Con estos resultados, y pese a que la hipergammaglobulinemia policlonal era esperable en pacientes con VIH en fase aguda, que indican una hiperactivación de los linfocitos B que sufren una estimulación policlonal, dado el aumento moderado de beta-2 microglobulina y la elevación de cadenas ligeras séricas, se solicitó una TC abdominopélvica en busca de enfermedades linfoproliferativas que pudieran justificar el cuadro, sin hallar adenomegalias ni lesiones sugestivas de dichos procesos.

Llegados a este punto, en un paciente de raza negra, VIH positivo con viremia elevada, síndrome nefrótico y deterioro de la función renal, uno de los primeros diagnósticos planteados, a la espera de la biopsia renal, fue una nefropatía asociada al VIH (NAVIH). Otra hipótesis plausible, dados los antecedentes del paciente, era la posibilidad de una glomerulonefritis membranosa secundaria a VHB.

Se realizó una biopsia renal:

- Óptica: afectación intersticial difusa con focos parcheados de infiltrado linfoplasmocitario (fig. 1A). Se identificaron 5 glomérulos con engrosamiento de la pared capilar global y difusa e incremento de la matriz mesangial sin hiperplasia (fig. 1B). Luces capilares permeables. Con la plata se observaron espículas y áreas de aspecto criboso (fig. 1C),

con el tricrómico se identificaron depósitos fucsínófilos subepiteliales (fig. 1D) y lesiones glomerulares de esclerosis focal y segmentaria. Rojo Congo negativo.

- *Inmunofluorescencia*: depósito global y difuso, granular en asas con depósitos focales groseros de aspecto subendotelial y mesangial de IgG (+++), kappa (++), C3 (++), IgM (+), C1q (++) (fig. 2). IgA y lambda negativos.

Al integrar los resultados de la inmunofluorescencia, destacó la monoclonalidad de los depósitos observados (IgG-kappa), así como la variedad de patrones identificados. Si bien se observaron áreas de aspecto membranoso, este no constituye un patrón único, también se observaron depósitos mesangiales junto con otros de morfología subendotelial. Se trataba de una glomerulonefritis por Ig monoclonal, con un patrón morfológico heterogéneo y membranoso, lesiones de glomerulosclerosis focal y segmentaria, y nefritis intersticial aguda.

- *Microscopia electrónica*: engrosamiento difuso de las paredes capilares periféricas y expansión mesangial difusa. Presencia de fusión difusa de los podocitos. Membrana basal de los capilares glomerulares remodelada, con presencia de *spikes*, desdoblamientos ocasionales y áreas más complejas de morfología laminada (fig. 3).

Depósitos estructurados de apariencia fibrilar, no ramificados, con un grosor medio estimado de 15 ± 2 nm (fig. 4), de forma dominante en regiones subepiteliales, mesangiales y ocasionalmente intramembranosos. Compatible con GNF.

En la biopsia destacaba un depósito monoclonal kappa, que, junto con el aumento de cadenas ligeras séricas, sobre todo a expensas de kappa, eran sugestivos de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR). En inmunofijación en sangre se detectó un componente monoclonal IgG kappa y otro IgG lambda. El aspirado de médula ósea no mostró células plasmáticas de fenotipo anormal.

La microscopia electrónica fue diagnóstica de GNF, que podía ser tanto secundaria a una GMSR como asociada al VIH.

Se inició tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y prednisona 1 mg/kg/día, con estabilización de la función renal y la proteinuria, sin lograr una remisión completa. En este paciente estaba contraindicado el uso de inmunosupresores, especialmente con rituximab, por el VHB activado y la carga viral positiva, tanto para el VHB como para el VIH.

DISCUSIÓN

La GNF entra dentro del espectro de las enfermedades de depósitos organizados, no amiloides, diferenciadas por el diámetro y la organización de las fibrillas. La GNF se caracteriza por depósitos de IgG —la subclase predominante es la IgG4 (que no se estudiaron en nuestro caso)— y por la menor cantidad de C3 a nivel mesangial y/o de la pared capilar. La microscopia electrónica es indispensable para el diagnóstico, ya que mostró fibrillas no ramificadas orientadas al azar en mesangio y pared capilar, tanto intramembranosas como subendoteliales, de unos 10 a 30 nm de diámetro. Por definición han de ser Rojo Congo negativas².

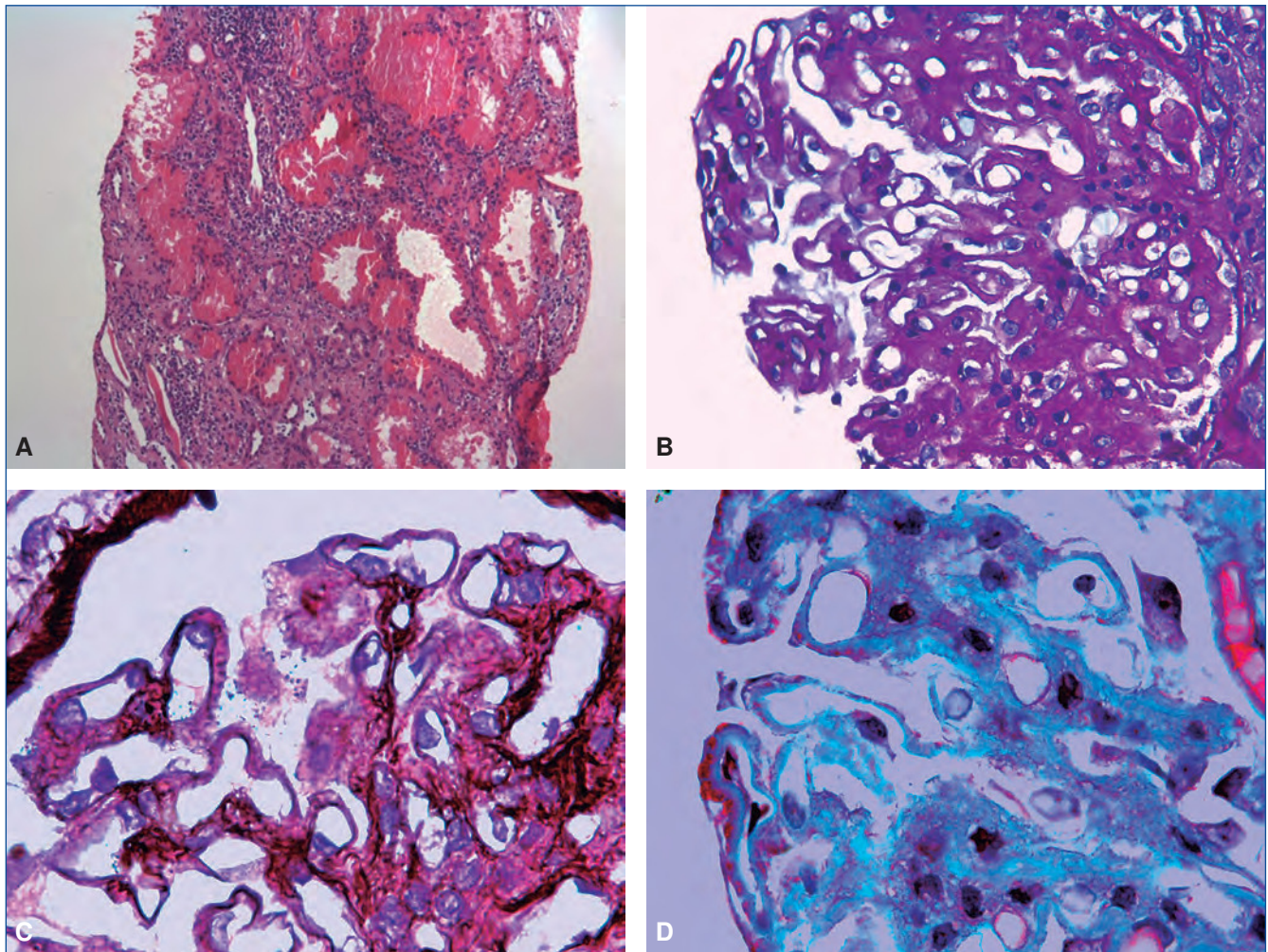


Figura 1. A) Expansión intersticial a expensas de infiltrado linfoplasmocitario (H&E, 20×). B) Engrosamiento global de la pared capilar con incremento de la matriz mesangial, sin hiper celularidad (ácido peryódico de Schiff [PAS], 20×). C) Proyecciones en forma de espícula de la membrana basal capilar y áreas de aspecto criboso (plata, 100×). D) Depósitos fucsínófilos subepiteliales (tricroómico, 100×).

Lo interesante en nuestro caso fue el patrón histológico de tipo membranoso, que en el contexto del paciente hizo plantear inicialmente el diagnóstico de glomerulonefritis membranosa asociada a VHB. En las series descritas hasta la fecha, se han visto casos esporádicos de depósitos granulares gruesos con positividad grumosa y segmentaria a lo largo de la membrana basal glomerular, que adoptan este patrón membranoso granular en la pared capilar, más grosero que en la nefropatía membranosa¹.

En nuestro paciente era llamativo el depósito monotípico de kappa en la inmunofluorescencia. De manera característica, los depósitos en la GNF son policlonales, con depósito de kappa y lambda. Hasta en un 10% de los casos se pueden ver depósitos monoclonales⁴. Dentro del espectro de asociaciones de la GNF, hay que recordar que hasta un tercio de los casos están asociados a otras entidades. La gammopatía monoclonal es una asociación bien conocida, con casos que evolucionan a mieloma múltiple, si bien es cierto que la asociación con gam-

mapatía monoclonal es menos frecuente que en otras enfermedades de depósito como puede ser la glomerulonefritis inmunotactoide^{5,6}. De los casos descritos, hasta un 50% de los pacientes con depósitos monotípicos, ya fuera kappa o lambda, presentaban mieloma múltiple¹. En nuestro caso el aspirado de médula ósea descartó neoplasia hematológica, quedándose con el diagnóstico de gammopatía monoclonal de significado renal.

En este caso la GNF podría estar asociada tanto a la GMSR como al VIH. Dentro de las posibilidades de nefropatía asociada a VIH, además de la clásica NAVIH, hay que tener en cuenta las glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos (HIVICK). Estas son más frecuentes en nuestro medio, no existe predilección racial y suelen aparecer en estadios estables de infección en pacientes con viremias controladas y recuento de CD4 estables. La clínica es más larvada, con aparición de proteinuria asociada o no a hematuria con un deterioro de la función renal más lento^{7,8}.

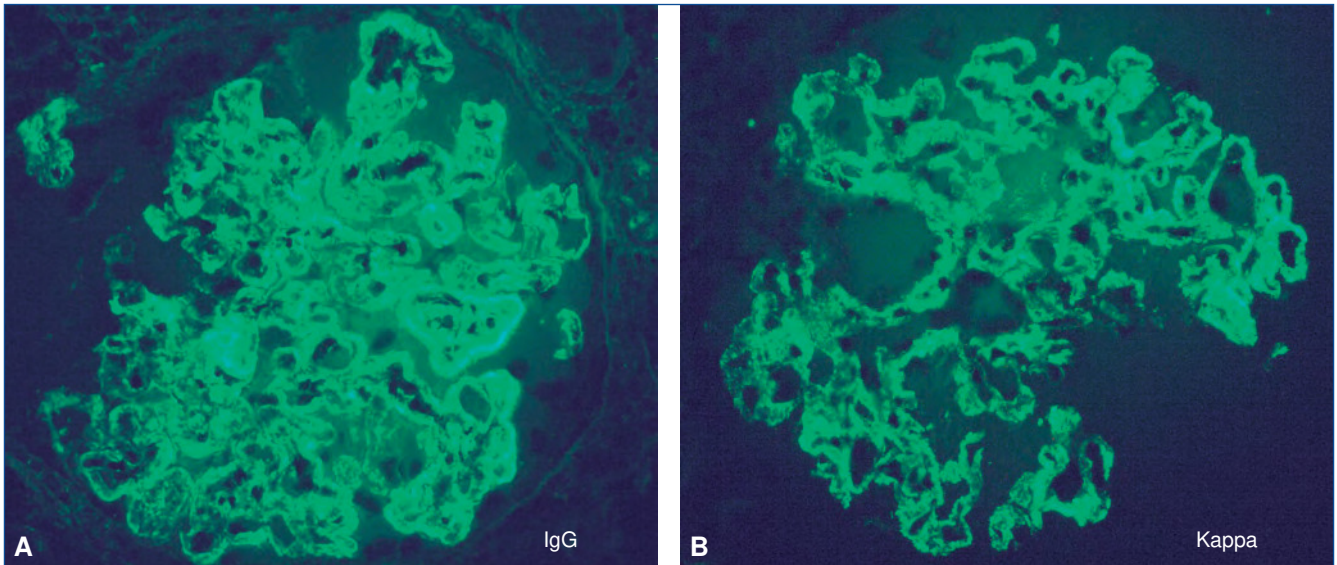


Figura 2. A) Depósito de inmunoglobulina G con patrón granular global en asas, con depósitos groseros de aspecto subendotelial y depósitos mesangiales. B) Mismo patrón con kappa.

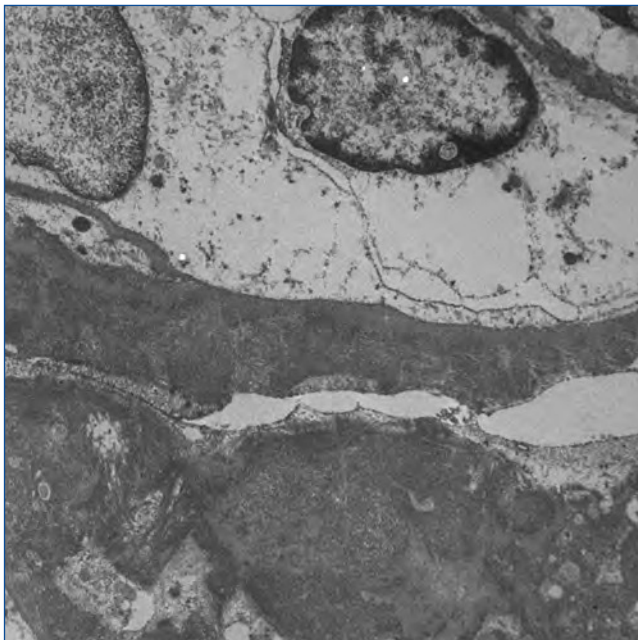


Figura 3. Luz capilar permeable con engrosamiento de la pared capilar periférica (microscopía electrónica).

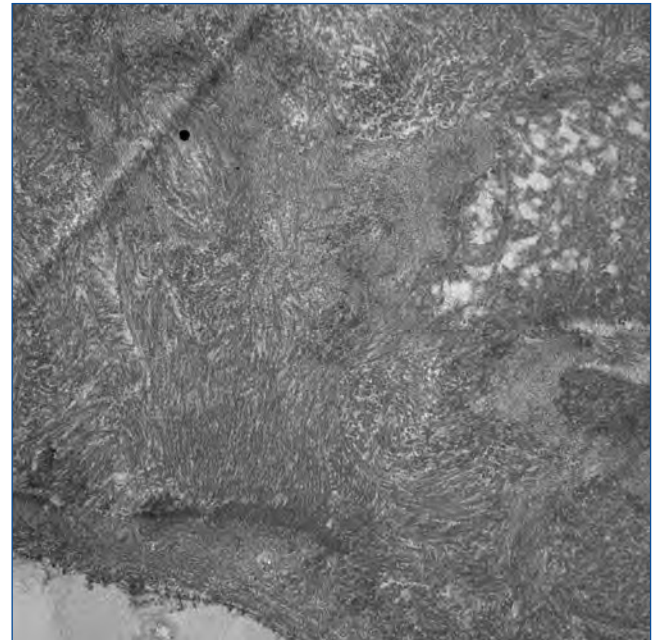


Figura 4. Depósitos estructurados de morfología fibrilar, no ramificados, con un grosor medio estimado de 15 ± 2 nm de forma dominante en regiones subepiteliales y mesangiales y ocasionalmente intramembranosos (microscopía electrónica).

Si bien es una asociación poco conocida con muy pocos casos descritos en la bibliografía, únicamente 3 casos sin coinfección con VHC, existe asociación descrita entre el VIH y la GNF⁹. Es curioso que, en uno de los casos descritos recientemente por Zhang et al⁹ de un paciente con GNF asociada al VIH, se evidenció depósito monoclonal kappa en inmunofluorescencia, sin componente monoclonal sérico identificado.

En cuanto al VIH, la patogenia no está definida, se desconoce si se trata de casos de aparición de GNF idiopática en pacientes

con VIH o si realmente existe una asociación, aunque se ha visto que el tratamiento con antirretrovirales en casos de enfermedad activa mejora la función renal⁹. Nuestro paciente continuó tratamiento con TARGA, con carga viral actual negativa. Por otro lado, el tratamiento con TARGA se ha asociado a nefritis intersticial y podría ser la causa del componente de inflamación intersticial en nuestro paciente.

En este caso, el estudio ultraestructural ha sido imprescindible para establecer el diagnóstico de certeza. La GNF puede presentarse con diversos patrones morfológicos y con diferentes depósitos de Ig¹⁰. Los patrones de glomerulonefritis mesangial y membranoproliferativa son los más frecuentes y el patrón de glomerulonefritis membranosa (que corresponde a nuestro caso) es muy infrecuente (0-19%)¹¹. La mayoría de los casos presenta positividad policlonal para IgG y C3. La GNF monoclonal (que sería nuestro caso) es uno de los posibles patrones morfológicos de gammapatía monoclonal de significado renal.

En el pasado, el único modo de confirmar el diagnóstico de GNF era mediante microscopía electrónica. Recientemente, se ha descrito un biomarcador proteómico para GNF, a partir del que se ha desarrollado un marcador inmunohistoquímico sensible y específico para la GNF: DNAJB9⁴, que pertenece a la familia de proteínas DNAJ y que parece que actúa como autoantígeno en la GNF. Adicionalmente a su posible papel patogénico, la inmunohistoquímica para este marcador va a facilit

tar y mejorar el diagnóstico de la GNF, teniendo en cuenta los problemas que en ocasiones conlleva la necesidad de estudio ultraestructural.

CONCLUSIONES

Este caso ilustra un reto diagnóstico como puede ser la GNF, por los diversos patrones que puede adoptar histológicamente. Es una patología poco prevalente hasta la fecha, pero que podría estar infradiagnosticada, ya que la microscopía electrónica es indispensable para el diagnóstico, aunque es una técnica no rutinaria ni disponible en todos los centros. El hallazgo de un nuevo biomarcador diagnóstico como el DNAJB9 podría marcar la diferencia.

Conflicto de intereses

Los doctores firmantes declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Javaugue V, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon JM, et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: A case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62:679-90.
2. Nasr S, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sanjeev S, Leung N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: A report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:775-84.
3. Hogan J, Restivo M, Canetta PA, Herlitz LC, Radhakrishnan J, Appel GB, et al. Rituximab treatment for fibrillary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1925-31.
4. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, Bridoux F, Fidler ME, Kaaki S, et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Reports.* 2018;3:56-64.
5. Czarnecki PG, Lager DJ, Leung N, Dispenzieri A, Cosio FG, Fervenza FC. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with fibrillary glomerulonephritis or monoclonal gammopathy with fibrillary deposits. *Kidney Int.* 2009;75:420-7.
6. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Apple GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003;63:1450-61.
7. Booth JW, Hamzah L, Jose S, Horsfield C, O'Donnell P, McAdoo S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31: 2099-107.
8. Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:455-65.
9. Zhang L, Carson JM, Lucia MS. Fibrillary glomerulonephritis in an HIV patient without concurrent hepatitis C infection: Case report and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2018;89:381-6.
10. Rosenstock JL, Markowitz GS. Fibrillary Glomerulonephritis: An Update. *Kidney Int Rep.* 2019;4:917-22.
11. Nasr SH, Fogo AB. New developments in the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2019;96:581-92.