



## CASOS CLÍNICOS

# *Glomerulonefritis necrotizante inmunonegativa: un caso de nefropatía lúpica atípico*

E. Coll, M. Vallès, P. Torguet, J. Bronsoms, G. Maté, L. Bernadó y J. M. Mauri

Servicio de Nefrología. Hospital de Girona Dr. Josep Trueta. Girona.

### RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente con un lupus eritematoso sistémico (LES) y una glomerulonefritis (GN) proliferativa necrotizante inmunonegativa. Previamente, la paciente había sido diagnosticada de una nefritis lúpica (NL) tipo III y tratada con esteroides y azatioprina. Tras nueve años asintomática en cuanto a manifestaciones renales, la paciente desarrolló proteinuria e hipertensión (HTA). Se practicó una segunda biopsia renal que objetivó una GN proliferativa necrotizante inmunonegativa. La inmunofluorescencia (IF) y el microscopio electrónico (ME) no mostraron depósitos subendoteliales ni mesangiales. El estudio inmunológico fue negativo para los ANCA, mientras el complemento, los antids-DNA y los ANA permanecían alterados. La paciente presentó una buena respuesta al tratamiento con esteroides y ciclofosfamida. Este caso pone de manifiesto la posibilidad previamente descrita por otros de una asociación entre LES y GN necrotizante inmunonegativa.

**Palabras clave:** Nefritis lúpica. Proliferativa. Necrotizante. Inmunonegativa.

### PAUCI-IMMUNE NECROTIZING LUPUS NEPHRITIS: AN ATYPICAL CASE OF LUPUS NEPHROPATHY

### SUMMARY

We report here a case of systemic lupus erythematosus with severe, active pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis. This patient had been diagnosed of a lupus nephritis type III previously and treated with steroids and azathioprine. After a renal symptomless period of nine years, she developed heavy proteinuria and hypertension. A second kidney biopsy was then performed. The

Recibido: 22-IV-2002.

En versión definitiva: 13-IX-2002.

Aceptado: 16-IX-2002.

**Correspondencia:** Dra. Elisabeth Coll  
Servicio de Nefrología  
Hospital de Girona Dr. Josep Trueta  
Av. de França, s/n.  
17007 Girona  
E-mail: Mvalles@comg.es

*pathological study disclosed a pauci-immune necrotizing crescentic and segmental glomerulonephritis. The absence of subendothelial and mesangial deposits was confirmed by both immunofluorescent microscopy and electron microscopy. The simultaneous immunological study showed normal ANCA levels while complement, anti-dsDNA and ANA were altered. The patient was treated with steroids and cyclophosphamide with good response. This case points out the possibility previously recognized by others of an association between lupus and a pauci-immune necrotizing glomerulonephritis.*

**Key words: Lupus nephritis. Crescents. Necrotizing. Pauci-immune.**

## INTRODUCCIÓN

La afectación glomerular en el LES ha sido considerada como el prototipo clásico de la GN crónica por inmunocomplejos (IC). El depósito crónico de IC circulantes juega un papel principal en la NL. La clasificación de la NL por la OMS (Organización Mundial de la Salud) está ampliamente aceptada por nefrólogos, patólogos y reumatólogos<sup>1</sup>. Las lesiones glomerulares renales caracterizadas por una moderada-marcada proliferación celular y una necrosis focal, se caracterizan en las clases III y IV respectivamente. Dichas lesiones se acompañan de una IF positiva con depósito de inmunoglobulinas y complemento. La distribución de los depósitos glomerulares, túbulointersticiales y vasculares objetivados por la IF se correlaciona con los depósitos observados en la ME. Es muy raro hallar una NL sin depósitos subendoteliales<sup>2-5</sup>. Presentamos el caso de una paciente afecta de una NL tipo III que tras estar nueve años asintomática en cuanto a manifestaciones renales, desarrolló un GN necrotizante inmunonegativa.

## CASO CLÍNICO

Una mujer de 20 años de edad fue diagnosticada de LES en marzo de 1989 a raíz de un cuadro de alopecia, eritema facial, artritis aguda y pancitopenia. La presión arterial, la creatinina sérica y el sedimento de orina era normal. Dentro de los análisis destacaba: leucocitos  $1,9 \times 10^3/L$  y proteinuria de 700 mg/24 horas. Los ANA y los anti-dsDNA eran positivos, con patrón moteado, y con títulos de 1:2.560 y 126 UI (N < 40 UI) respectivamente. Presentaba también una hipocomplementemia con niveles de C3 de 27 mg/dL (rango normal 85-170 mg/dL) y de C4 de 6 mg/dL (rango normal 9-40 mg/dL). La radiografía de tórax era normal. Se practicó una biopsia renal en julio del 89 que mostró lesiones focales en un 50% de los glomérulos (8 en total) caracterizadas por un engrosamiento de la

membrana basal glomerular y varios grados de proliferación celular. La IF reveló depósitos de C3 e IgG en la membrana basal glomerular. Se diagnosticó de NL tipo III iniciando tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. En noviembre de 1989, los datos analíticos de nefropatía desaparecieron, permaneciendo la clínica de artritis, la alopecia, la hipocomplementemia y los títulos elevados de ANA y anti-dsDNA. Una vez finalizada la corticoterapia que mantuvo durante 3 años, recibió tratamiento con hidroxiclороquina a dosis de 250 mg/día y recibió azatioprina a dosis de 50-100 mg/día durante cortos períodos en los que únicamente presentaba brotes de artritis y rash cutáneo. En diciembre de 1997, tras 9 años sin datos clínico-analíticos de nefropatía, la paciente consultó por hipertensión con cifras tensionales de 160/90 mmHg detectándose una proteinuria de 2 g/24 horas. La función renal y el sedimento eran normales con una creatinina de 0,7 mg/dL. Los ANA y los anti-dsDNA permanecían elevados con títulos de 1:1.280 y de 300 UI respectivamente, asociados a una hipocomplementemia (C3 de 42 mg/dL y C4 de 10 mg/dL), los ANCA y los anticuerpos antifosfolípidos fueron negativos, la VSG era de 21 mm/h y la PCR de 0,8 mg/dL. La dosificación de inmunoglobulinas fue: IgA de 201, IgG de 478 e IgM de 52,9 mg/100 ml. Se practicó una nueva biopsia renal que mostró 45 glomérulos: 6 con esclerosis global, 30 con lesiones proliferativas necrotizantes con exudado de fibrina y destrucción de los capilares glomerulares. En 22 de los glomérulos se evidenciaba la formación de semilunas celulares o fibrocelulares con sinequias a la cápsula de Bowmann. El resto de los glomérulos respetados mostraban una hiper celularidad mesangial. También se halló un infiltrado intersticial moderado compuesto prioritariamente por linfocitos. La IF fue negativa para IgG, IgA, IgM, C3, Kappa y Lambda. La muestra remitida por ME contenía tres glomérulos con marcada proliferación celular y ausencia de depósitos electrodensos subendoteliales. La paciente fue diagnosticada de GN necrotizante inmunonegativa.

tiva e inició tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día y ciclofosfamida 2 mg/kg/día durante 6 meses, seguido de bolus de ciclofosfamida hasta completar los 2 años. Tras 2 años de tratamiento, a pesar de mantener unos títulos de ANA y anti-dsDNA elevados y la hipocomplementemia, el urinoanálisis se normalizó y actualmente sigue asintomática con una proteinuria de 200 mg/dL y una creatinina de 0,8 mg/dL, siguiendo tratamiento con 5 mg/día de prednisona y 50 mg/día de azatioprina.

## DISCUSIÓN

La GN necrotizante inmunonegativa es rara en el LES. Dicha asociación había sido descrita previamente en 4 estudios: por Schwartz y cols., en 1983, por Ferrario y cols., en 1992, por Akhtar y cols., en 1993 y por Charney y cols., en julio del 2000<sup>2-5</sup>. En total se han descrito 20 casos de glomerulonefritis inmunonegativa en el LES.

La GN necrotizante inmunonegativa es un subtipo de glomerulonefritis proliferativa generalmente asociado a la granulomatosis de Wegener y a la vasculitis necrotizante sistémica. La GN necrotizante idiopática, que representa una vasculitis limitada al glomérulo, se incluye dentro de esta categoría<sup>6,7</sup>. En la mayoría de las situaciones asociadas a GN necrotizante inmunonegativa suelen hallarse títulos séricos elevados de ANCA. En nuestro caso las determinaciones seriadas de ANCA fueron negativas. En casi todos los casos de NL suele hallarse depósito de IC en el glomérulo, ya sea a nivel mesangial, subendotelial y/o epimembrana con diferentes combinaciones<sup>8</sup>. En nuestro

caso la IF fue negativa, confirmado posteriormente por una ausencia de depósitos electrodensos en el ME.

En la patología renal asociada al síndrome antifosfolipídico<sup>9</sup>, la microangiopatía trombótica es la principal característica morfológica, tal y como fue descrito por Charney y cols., en sus 5 pacientes con GN proliferativa necrotizante inmunonegativa asociada a microangiopatía trombótica<sup>5</sup>; en dichos casos podría discutirse si los cambios glomerulares fueron secundarios a la microangiopatía trombótica más que al LES. En nuestro caso, la falta de síntomas clínicos, datos analíticos y de características patológicas que sugieran vasculitis o microangiopatía juega en contra de una complicación vasculítica asociada.

Podría considerarse en nuestra paciente que la inmunonegatividad de la NL haya podido ser producida por la administración previa de corticoides. Si esto fuera cierto también esperaríamos un descenso proporcional la actividad proliferativa glomerular<sup>10</sup>. Asimismo, la paciente llevaba mucho tiempo sin tratamiento esteroideo antes de dicho episodio de nefritis. Es interesante en nuestro caso enfatizar la extraña evolución de una NL tipo III tratada temporalmente con esteroides, que tras nueve años silente, reapareció con dicha GN agresiva. También es de destacar la disociación entre la ausencia de microhematuria o insuficiencia renal con proteinuria moderada; y por otra parte la gran extensión y el grado de actividad de las lesiones necrotizantes y proliferativas halladas en la biopsia renal.

Finalmente, teniendo en cuenta la diferencia entre una GN necrotizante inmunonegativa y aquellos casos de NL convencional, debe considerarse un tratamiento adecuado.

Akhtar y cols.<sup>6</sup> y Charney y cols.<sup>7</sup> trataron a sus pacientes afectados de GN inmunonegativa con bolus de prednisona y ciclofosfamida. Cuatro de los siete casos tuvieron una respuesta correcta, otro presentó una respuesta transitoria, otro murió y otro con una respuesta inicial modesta abandonó el seguimiento. El tratamiento recibido por los cuatro pacientes presentados por Schwartz y cols.<sup>4</sup>, y por los seis reportados por Ferrario y cols.<sup>5</sup>, no estaba especificado. Nuestra paciente fue tratada con prednisona 1 mg/kg/día y ciclofosfamida con una buena respuesta inicial y posterior, evaluada con la normalización de la proteinuria.

En conclusión, se trata de un nuevo caso de GN necrotizante inmunonegativa en una paciente con LES, sin evidencia de microangiopatía trombótica y ausencia de ANCA, con buena respuesta al tratamiento con esteroides y ciclofosfamida.

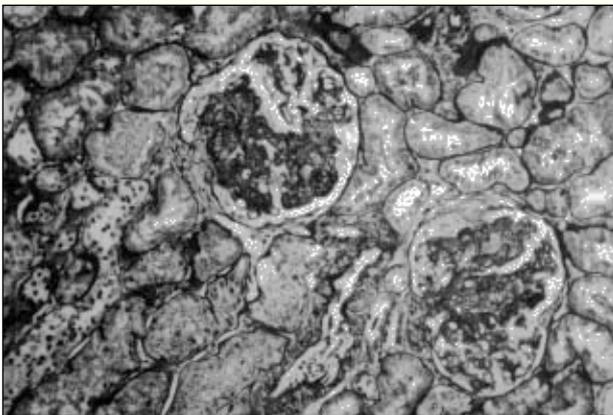


Fig. 1.—Dos glomérulos con lesiones necrotizantes segmentarias asociadas a fibrina y a lesión proliferativa precoz en el espacio de Bowman (tinción con metenamina argéntica combinada con tricrómico de Masson  $\times 200$ ).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Churg J, Bernstein J, Glossock RJ: Lupus nephritis. En: Chug J, Bernstein J, Classock RJ, ed. *Renal Diseases. Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. New York: Igaku-Shoin. p. 151, 1995.
2. Schwartz MM, Roberts JL, Lewis EJ: Necrotizing glomerulitis of systemic lupus erythematosus. *Human Pathol* 14: 158-167, 1983.
3. Ferrario F, Napodano P, Giordano A y cols.: Peculiar type of focal and segmental lupus glomerulitis: glomerulonephritis or vasculitis? *Contrib Nephrol* 99: 86-93, 1992.
4. Akhtar M, Abdullah A, El-Ramahik: Pauci-immune necrotizing lupus nephritis: report of two cases. *Am J Kidney Dis* 23: 320-325, 1994.
5. Charney D, Nassar G, Troung L y cols.: Pauci-immune proliferative and necrotizing glomerulonephritis with thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and lupus-like syndrome. *Am J Kidney Dis* 35: 1193-1206, 2000.
6. Jenette JC, Falk RJ: Antineutrophilic cytoplasmic antibodies and associated disease. *Am J Kidney Dis* 15: 517-529, 1990.
7. Jennette JC: Antineutrophilic cytoplasmic autoantibody associated diseases: a pathologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 18: 164-170, 1991.
8. Kashgarian M: Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int* 45: 928-938, 1994.
9. Hughson D, Nadasdy T, McCarty y cols.: Renal thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 20: 150-158, 1992.
10. Hill GS: Systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease, in Heptinstall RH (ed): *Pathology of the kidney* (ed 4), chap 13. Boston, MA, Little, Brown 871-950, 1992.