



EL CLUB DE NEFROLOGÍA

Nefropatía con trombos oclusivos intracapilares de IgA y vasculitis necrotizante, exteriorizada como insuficiencia renal rápidamente progresiva

M. L. Picazo*, J. Martínez Ara, C. Díaz y B. Pérez-Mies*

Servicio de Nefrología. *Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Varón de 57 años sin antecedentes destacables, salvo que refería haber sido rechazado como donante de sangre por «dudosa hepatitis». Doce días antes del ingreso en nuestro Hospital fue diagnosticado en otro Centro de fracaso renal agudo con una Creatinina sérica (Cr_s) de 2,6 mg/dl, que fue atribuido al tratamiento con AINEs indicado por una inflamación ungueal. Tratado con fluidoterapia parenteral y Amoxicilina/Clavulánico, se observó un descenso de la Cr_s a 1,6 mg/dl. Cuatro días después acudió a Urgencias de otro Centro por cefalea, donde comprobaron HTA, hematuria, proteinuria, leucocituria y Cr_s de 1,7 mg/dl, recomendándole tratamiento con Amlodipino, Metamizol y Amoxicilina/Clavulánico.

El 9/5/99 acudió a nuestro Hospital por persistencia de cefalea, astenia, y disminución de diuresis en los últimos cinco días. No refería vómitos, diarrea, prurito, lesiones cutáneas, fiebre, tos, expectoración, hematuria macroscópica, disuria, edemas, polaquiuria, ortopnea ni disnea paroxística nocturna.

Al comprobar la existencia de anemia (Hb: 9,2 g/dl; Hto: 27,8%), leucocitosis con neutrofilia (14.300; 78%, respectivamente), insuficiencia renal (Urea 137 g/dl; Cr_s 5,0 mg/dl) con microhematuria (+++) y proteinuria (+++), es ingresado.

En la exploración física, como datos más relevantes, se comprobó: presencia de un «rash» inguinal bilateral, crepitantes en base derecha, soplo sistólico en focos mitral y pulmonar y TA de 200/90 mmHg. No se observó presencia de edemas, púr-

pura, signos de trombosis venosa profunda, adenopatías periféricas ni alteraciones abdominales.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Hematología

Leucocitos 14.680/μl, con neutrofilia (87%). Hbna: 10,2 g/dl; Hto: 29,3%. Anemia de características normocíticas y normocrómicas. Ausencia de esquistocitos en sangre periférica. Plaquetas: 424.000/μl. VSG: 83 mm. Vitamina B₁₂: 768 pg/ml. Ácido fólico: 5,1 ng/ml. Fe 71 mg/dl; Ferritina 424 ng/ml; Índice de saturación de transferrina: 75%.

Bioquímica

Cr_s: 5,5 mg/dl. Urea: 1,44 mg/dl. Aclaramiento de creatinina (CCr): 8,8 ml/min. A. Úrico: 12,2 mg/dl. Calcio total: 7,7 mg/dl. Fósforo: 7,8 mg/dl. GOT-AST: 17 U/l. GPT-ALT: 24 U/l. LDH: 376 U/l. Fosfatasa alcalina: 171 U/l. GGT: 27 U/ml. Proteínas totales 6,1 g/dl (vn: 6,6-8,7). Albúmina: 2,8 g/dl (vn: 3,5-5).

Inmunología

C3: 89,8 (vn = 77-201); C4: 28,1 (vn: 14-47) (mg/dl). Ác. antinucleares: negativos. Factor reumatoide: negativo. IgG: 1.180 (vn: 700-1.500); IgA: 855 (vn: 40-350); IgM: 51,4 (vn: 25-200) (mg/dl). Inmunolectroforesis (IEF) en suero: aumento policlonal de IgA. ANCA (IgG) anti-PR3 y anti-MPO: negativos. ANCA (IgA) anti-MPO: negativos. Ac anti-membrana basal glomerular: negativos. Anticuerpos anticardiolipina: negativos. Anticoagulante lúpico: negativo. Crioglobulinas (12/5/99): negativas.

Correspondencia: Dra. María Luz Picazo
Anatomía Patológica
Hospital Universitario La Paz
P.º de la Castellana, 216
28046 Madrid

Serología

VHB: AgsHB: positivo. Anti-HB core total e IgM anti-HB core: negativos; Ag e HB: negativo. Anti-HBe: positivo. DNA VHB: negativo. VHC: Ac anti-VHC: negativos. VIH: Ac anti-VIH 1 (Elisa): negativos.

Bacteriología

Urocultivo: negativo.

Otras exploraciones

Rx de tórax

Infiltrado en LID, segmento posterior.

ECCG

Ritmo sinusal a 96 lpm, sin alteraciones.

Fondo de ojo

Normal.

Ecografía abdominal

Hígado, vesícula biliar, páncreas y bazo: sin hallazgos significativos.

Ecografía renal

Riñones ligeramente aumentados de tamaño (RI: 13,4 cm; RD: 12,6 cm de diámetro longitudinal), con buena diferenciación córtico-medular y sin dilatación de la vía excretora.

Arteriografía renal

Ambas arterias renales principales y sus ramas permeables. Ausencia bilateral de urograma.

Ecocardiograma

Ventrículo izquierdo ligeramente dilatado con función sistólica y diastólica normales. Mínimo derrame

pericárdico sin signos de compromiso hemodinámico. No evidencia de vegetaciones ni otros signos de endocarditis.

Electromiografía

No se hallan signos de neuropatía periférica.

Consulta a Dermatología

Onicodistrofia ungueal con sobreinfección secundaria del 5.º dedo pie. Tratamiento recomendado: Ácido Fusídico, localmente.

Un día después del ingreso, se practicó *Biopsia renal percutánea*: Histológicamente, la biopsia incluye una media de 14 glomérulos que presentan una lesión difusa y generalizada de carácter proliferativo, observándose una hipercelularidad endocapilar con infiltración de monocitos, que ocluyen las luces de los capilares glomerulares, asociada a un componente exudativo con polimorfonucleares (fig. 1). La luz de algunos capilares glomerulares está ocupada por «trombos» hialinos y las paredes capilares presentan engrosamientos focales, con imágenes de dobles contornos y con depósitos subendoteliales (fig. 2). En algunos glomérulos, los «trombos» intraluminales son de gran tamaño y dilatan y ocluyen totalmente las luces capilares (fig. 3 y fig. 4). En 4 de los 14 glomérulos estudiados, se ven pequeñas semilunas epiteliales que ocupan menos del 50% de la circunferencia glomerular (fig. 4). Algunos túbulos presentan cambios degenerativos del epitelio e

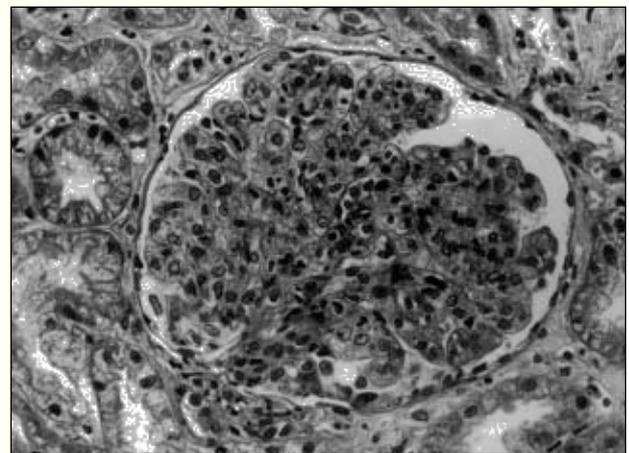


Fig. 1.—El glomérulo muestra un ovillo capilar aumentado de tamaño con hipercelularidad global. Los capilares están ocupados por células mononucleadas y aislados neutrófilos. HE.

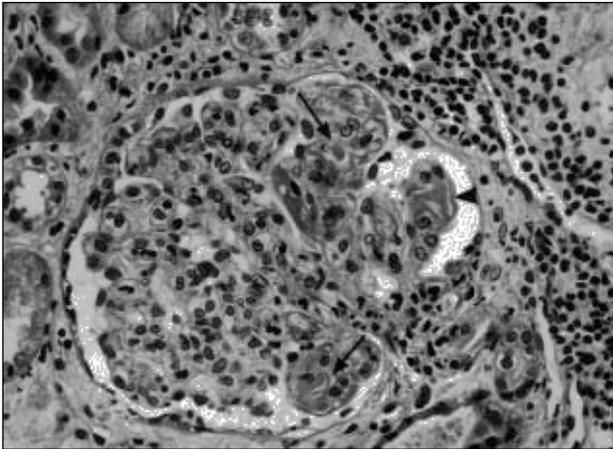


Fig. 2.—GN proliferativa endocapilar con depósitos subendoteliales focales (◆) y con «trombos» hialinos intraluminales (↑). HE.

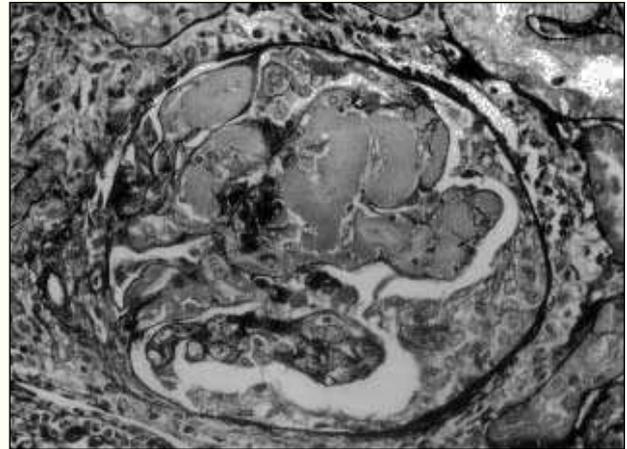


Fig. 4.—El glomérulo presenta las luces capilares dilatadas y ocluidas por gruesos «trombos» hialinos. Se observa una pequeña semiluna epitelial. Metenamina plata.

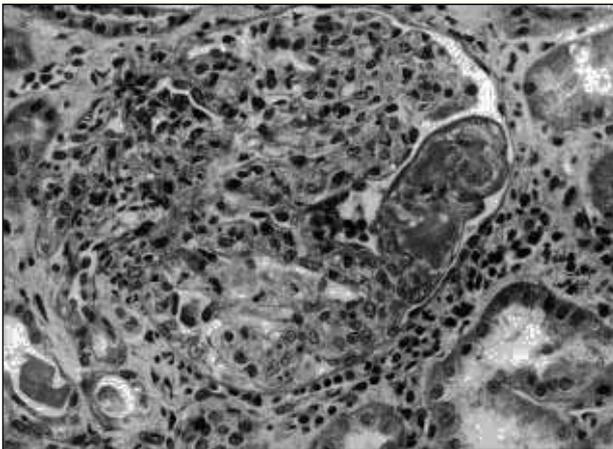


Fig. 3.—Patrón de GNP con proliferación endocapilar y exudación de monocitos y neutrófilos. Hay paredes capilares focalmente engrosadas y los depósitos hialinos dilatan y ocluyen algunas luces capilares. HE.

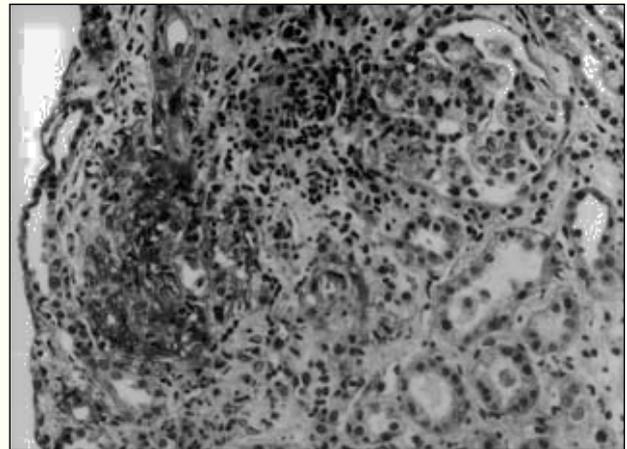


Fig. 5.—Pequeña arteria interlobulillar con necrosis parietal segmentaria, con infiltrados inflamatorios periarteriales. HE.

infiltrados focales de linfocitos. En el intersticio se observa moderado edema, hemorragias focales e infiltrados inflamatorios con linfocitos y con polimorfonucleares. En una pequeña arteria interlobulillar, existe necrosis fibrinoide de la pared asociada a infiltrados inflamatorios de leucocitos polimorfonucleares. (fig. 5). El estudio con inmunofluorescencia ha demostrado intensa positividad, coincidiendo con los «trombos» intracapilares, con anti-IgA, identificándose además, depósitos granulares finos de distribución segmentaria en el resto del ovillo capilar (fig. 6). Con anti-C3 (fig. 7) y con anti-cadenas ligeras κ y λ , se observan depósitos con distribución similar a la observada con anti-IgA, pero de menor intensidad. No se han visto depósitos con anti-IgG,

anti-IgM, anti-fibrinógeno y anti-C1q. El estudio ultraestructural, lo realizamos sobre el tejido incluido en parafina. El material mostraba intensos artefactos, pero los depósitos glomerulares no eran homogéneos sino organizados, por microtúbulos (fig. 7).

La imagen histológica sugiere una *Glomerulonefritis Crioglobulinémica con depósitos de IgA*, ya que asocia una *Glomerulonefritis Proliferativa Difusa Endocapilar con monocitos y neutrófilos, depósitos sub-endoteliales, imágenes focales de dobles contornos, «trombos» oclusivos intracapilares y una vasculitis necrotizante.*

Se instauró tratamiento con: 1) 6-Metil-prednisona, 500 mg IV durante tres días consecutivos, seguidos de Prednisona oral 100 mg/día, durante un

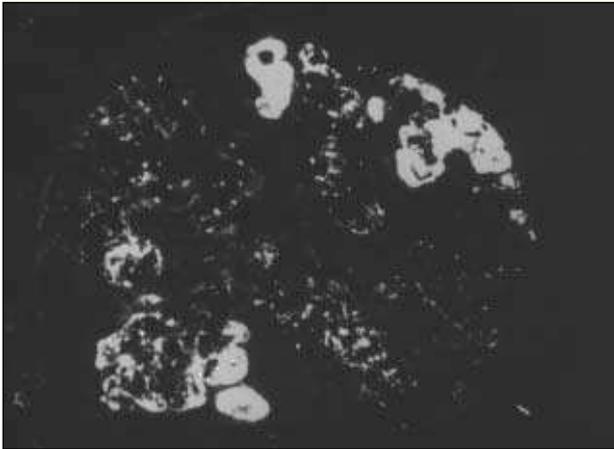


Fig. 6.—Con antisuero anti-IgA la inmunofluorescencia muestra intensa positividad en relación con los «trombos» intraluminales y en algunas asas capilares. Además, hay depósitos granulares finos, menos intensos, en el resto de las paredes capilares.

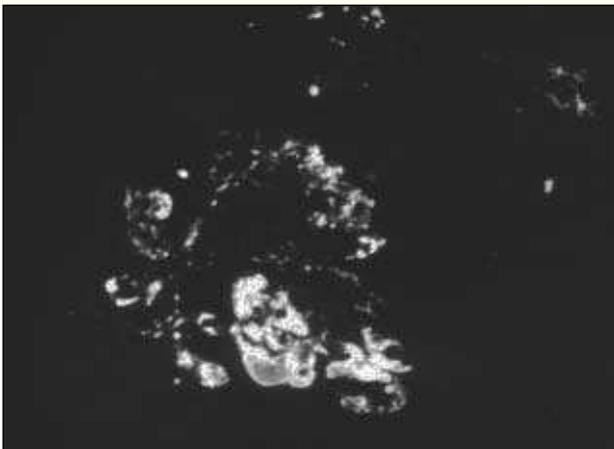


Fig. 7.—Con antisuero anti C3, la inmunofluorescencia muestra intensa positividad segmentaria, coincidiendo con los depósitos intracapilares, asociada con una positividad más irregular, granular fina, en el resto del glomérulo.

mes, al cabo del cual se redujo a 60 mg/día, con disminución posterior hasta la suspensión definitiva (en total, 6 meses y medio de duración). 2) Ciclofosfamida oral: 250 mg/día, durante un mes, pasando a 150 mg/día, hasta completar 2 meses de tratamiento. 3) Plasmaféresis: 3 sesiones en días consecutivos, seguidas de 3 sesiones semanales (total: 9 sesiones). Medidas generales: dieta hipoproteica e hiposódica, hipotensores, antibióticos, quelantes del fósforo, gastroprotectores, EPO, etc., y 5) Ácidos grasos Omega 3: 1,08 g de DEA y 0,72 g de DHA al día.

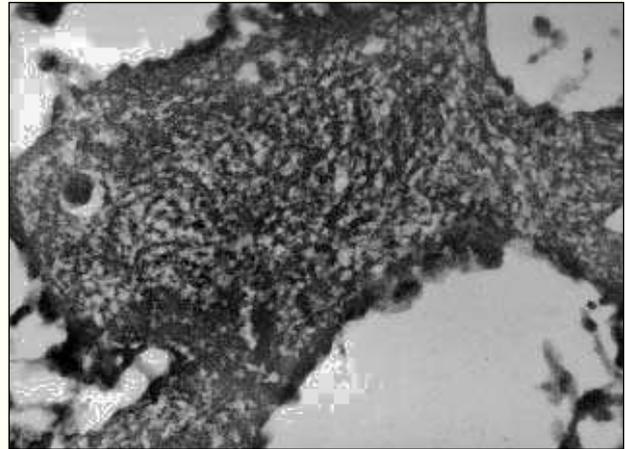


Fig. 8.—El estudio ultraestructural muestra que los depósitos electrodenso glomerulares tienen una apariencia organizada con pequeñas estructuras tubulares.

Se observó una mejoría progresiva de la función renal, con diuresis conservada (entre 1.280 y 5.060 ml/24 horas), exhibiendo durante el ingreso una proteinuria entre 2,4 y 3,3 g/24 horas y microhematuria persistente. La TA se controló con 2 drogas (Nifedipino GITS + Losartan). El «rash» inguinal fue pasajero y no requirió especiales consideraciones.

En el momento del alta, a los 24 días del ingreso, los datos analíticos eran: Urea: 1,27 g/dl, Crs: 2,5 mg/dl, CCr: 42,5 ml/min. Proteinuria: 2,12 g/24 horas, Sedimento: incontables hematíes/campo, Proteínas totales: 5,7 g/dl, Albúmina sérica: 4,5 g/dl, IgA sérica: 427 mg/dl.

En noviembre de 2000 presentó un cuadro de pérdida de fuerza en hemicuerpo izquierdo, de resolución espontánea, y desde entonces un episodio semanal de pérdida de visión total de unos minutos de duración, nunca superior a 15 minutos. Por estos motivos el 1/2/01 ingresó en el Servicio de Neurología, donde es diagnosticado de Amaurosis fugax de OD, y mediante TAC craneal de Infarto parietal posterior derecho con hallazgos radiológicos de carácter subagudo. Se le impuso tratamiento antiagregante (Clopidogrel). No se realizó investigación de crioglobulinas séricas en este momento.

A finales del 2001 (tras 2 años y medio de evolución), su situación analítica era: Crs: 1,3 mg/dl, CCr: 75,3 ml/min (65,1 ml/min/1,73 m²), Cistatina C: 1,31 mg/dl, Urea: 0,37 mg/dl., Proteinuria: 0,08 g/día, Sedimento: 5-10 hematíes/campo, IgG: 849; IgA: 381; IgM: 46,2 (mg/dl), C3: 108; C4: 23,61 (mg/dl), ANCA (IgG) anti PR3 y anti-MPO: negativos, y Crioglobulinas: negativas. Presenta una HTA,

controlada con triple terapia (Losartan, Atenolol y Doxazosina).

DISCUSIÓN

Se trata de un paciente sin antecedentes previos destacables, que desarrolla una Insuficiencia renal rápidamente progresiva (IRRP), con diuresis conservada, con patrón histológico renal sugestivo de GN crioglobulinémica con depósitos de IgA, pero con ausencia de manifestaciones clínicas extrarrenales de crioglobulinemia, con crioglobulinas séricas negativas, elevación policlonal de la IgA, Factor reumatoide negativo y niveles de C3 y C4 siempre normales. A su ingreso se diagnosticó una Neumonía en LID, con germen responsable no identificado, con buena evolución clínica tras tratamiento antibiótico, así como un estado de portador asintomático del AgsHB.

Tras tratamiento intensivo (Esteroides, Ciclofosfamida y Plasmaféresis) asistimos a una evolución favorable de la nefropatía, con Insuficiencia renal ligera residual, microhematuria mínima y negativización de la proteinuria, aunque con persistencia de la HTA.

Durante su evolución presentó una patología neurológica (amaurosis fugax e infarto parietal posterior) que fue atribuida a una etiología vascular isquémica, si bien no se determinaron crioglobulinas durante su ingreso en el Servicio de Neurología.

Histológicamente, las alteraciones renales que presenta nuestro paciente se corresponden exactamente con las *lesiones agudas* descritas en la Crioglobulinemia Mixta (CM), lesiones que en la actualidad se agrupan bajo el término de GN Crioglobulinémica (GNC)¹⁻⁴.

La Crioglobulinemia es una entidad clínico-patológica en la que la sangre contiene inmunoglobulinas que precipitan reversiblemente en el frío. De acuerdo a las características bioquímicas de éstas, las crioglobulinemias se clasifican en tres categorías⁵. En el tipo I, la inmunoglobulina crioprecipitable es una inmunoglobulina monoclonal, producida por células B neoplásicas. Las crioglobulinemias tipos II y III son clasificadas como crioglobulinemias mixtas, debido a que contienen dos o más inmunoglobulinas. En estos dos tipos, una IgG policlonal está unida a otra inmunoglobulina, que actúa como una antiglobulina frente a la IgG. La diferencia entre estos dos tipos de crioglobulinemias mixtas es que en el tipo II, el componente antiglobulínico, que generalmente es una IgM, es monoclonal, mientras que en el tipo III es policlonal. El 75% de todas las crioglobulinemias son mixtas⁵ y un 70% de ellas se han

descrito asociadas a enfermedades autoinmunes, enfermedades hematológicas e infecciones (crioglobulinemias secundarias)⁵⁻⁷. En la última década, se ha demostrado que muchas de las llamadas crioglobulinemias mixtas idiopáticas o «esenciales», sin una enfermedad de base conocida, están asociadas con infección por el virus de la hepatitis C (VHC)^{3,4,7}. Las crioglobulinas mixtas actúan como complejos inmunes circulantes capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria en todo el sistema vascular.

Los pacientes con CM, presentan con frecuencia manifestaciones cutáneas, poliartralgias, fenómeno de Raynaud y enfermedad hepática⁵⁻⁷. La púrpura palpable recurrente puede ser la primera manifestación de la enfermedad y su incidencia es variable según las series, oscilando entre el 100% en la serie de Gorevic y cols.⁶ y el 53% en la serie recientemente publicada por Trejo y cols.⁷

Aproximadamente entre el 33%⁷ y el 55%⁶ de los pacientes con crioglobulinemias mixtas presentan afectación renal. Las manifestaciones renales suelen aparecer en el curso evolutivo de la enfermedad, pero en el 29% de los casos, los síntomas renales coinciden con las manifestaciones sistémicas⁸ e incluso, en ocasiones, la afectación renal es la primera manifestación y el diagnóstico de CM se puede hacer antes de la aparición de las lesiones cutáneas^{2,4,9}.

Muchas de las lesiones renales de la CM, incluyendo los casos «esenciales» y los casos asociados con infección por el VHC¹⁻⁴, presentan un patrón histológico característico, que se conoce con el término de Glomerulonefritis Crioglobulinémica (GNC) desde la descripción de Monga y cols.¹. La GNC puede ser definida como una glomerulonefritis membranoproliferativa peculiar, caracterizada por una gran proliferación endocapilar difusa, con abundantes infiltrados de monocitos y con algunos neutrófilos. Las paredes de los capilares glomerulares están engrosadas focalmente, con imágenes de dobles contornos y con depósitos subendoteliales. Los estudios ultraestructurales han demostrado que con frecuencia, son los monocitos los que se extienden periféricamente y producen la imagen de duplicación de la pared capilar. Los depósitos subendoteliales, pueden ser de aspecto homogéneo⁹, pero característicamente presentan un aspecto organizado con microtúbulos^{1,2,4,8,10}.

En al menos un tercio de los pacientes con este tipo de GNC y especialmente en aquellos que debutan con insuficiencia renal aguda^{1,2,4}, se ven «trombos» intraluminales, que pueden llegar a ocluir totalmente las luces capilares. Los trombos son transitorios y desaparecen completamente con la mejoría clínica^{2,4}. Con el estudio mediante la inmuno-

fluorescencia, lo habitual es que los «trombos» intraluminales contengan las inmunoglobulinas demostradas en las crioglobulinas séricas, generalmente IgG e IgM^{1,2,4,6} con depósitos granulares finos, más débiles e irregulares en las paredes capilares^{3,4}. Sin embargo, en ocasiones, en los glomérulos sólo se identifica una inmunoglobulina e incluso la inmunofluorescencia puede ser negativa^{8,10}.

La vasculitis de las pequeñas arterias intrarrenales, se ve con frecuencia en los pacientes que debutan con un cuadro clínico agudo, como nuestro caso, pero no se asocia con lesiones necrotizantes a nivel de los glomérulos. La proliferación extracapilar es un hallazgo infrecuente y cuando aparece siempre es focal, nunca circunferencial^{2,4,8}.

Este patrón histológico, característico de las *lesiones más agudas* de la GNC, es el que presentaba nuestro paciente. La gran diferencia de nuestro caso con las series publicadas, es que estas lesiones siempre se han descrito en la CM IgG-IgM y en la inmunofluorescencia los trombos intracapilares han sido intensamente positivos con estas inmunoglobulinas^{1,4}, pero no hay ningún caso descrito de GNC con depósitos de IgA.

En la serie de Brouet y cols.⁵ un 8% de las CM contienen IgA, pero son aislados los casos publicados de CM IgA-IgG con manifestaciones sistémicas^{11,12}. En 2 de los 4 casos recogidos en estos trabajos, las pacientes presentaron además de la púrpura cutánea recidivante, afectación renal con hematuria constante, con función renal normal. En ninguno de estos dos casos, se realizó biopsia renal¹¹.

La ausencia de crioglobulinas séricas en nuestro paciente, no descarta la posibilidad de que la lesión renal haya sido producida por crioglobulinas. Nosotros, como otros autores⁹, hemos tenido la oportunidad de estudiar biopsias renales de pacientes con infección por VHC, en las que el estudio ultraestructural ha demostrado depósitos organizados, con microtúbulos, muy sugestivos de GNC, con crioprecipitado sérico inicialmente negativo. A veces, es necesario hacer múltiples y reiterados estudios para poder llegar a detectar las crioglobulinas circulantes. Las crioglobulinas séricas pueden ser transitorias y no llegan a detectarse o se identifican años después del desarrollo de la afectación renal¹³. Además, en algunos pacientes, la producción de crioglobulinas puede no alcanzar niveles séricos suficientes para ser detectadas por las técnicas habituales del laboratorio.

En nuestro paciente, la primera determinación de crioglobulinas séricas se hizo 12 días después del comienzo de la sintomatología clínica y coincidía con el tratamiento con metilprednisolona en pulsos, lo que ha podido condicionar los resultados negativos.

El seguimiento de los pacientes con GNC ha demostrado que la recuperación clínica se asocia con la desaparición de las crioglobulinas séricas y de las alteraciones glomerulares^{2,4}, con normalización de la función renal, si el tratamiento se instaura precozmente². En nuestro paciente hemos asistido a una notable mejoría de la función renal y algunos datos analíticos se han normalizado (proteinuria, IgA sérica), manteniendo una microhematuria y una hipertensión arterial, todo lo cual podría justificar el que hayan sido negativas las reiteradas determinaciones de crioglobulinas séricas efectuadas en los 30 meses de seguimiento. Durante ninguno de los episodios posteriores de amaurosis fugax ni durante el accidente isquémico transitorio cerebral se investigó la presencia de crioglobulinas séricas.

La excepcionalidad de este caso, nos obliga a cuestionarnos si la lesión renal que presenta nuestro paciente, con depósitos preferentes de IgA, asociada a una insuficiencia renal rápidamente progresiva, es compatible con otras enfermedades que cursan con depósitos glomerulares de esta inmunoglobulina, en concreto la Nefropatía IgA (Enfermedad de Berger) y la Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), ya que los datos clínicos, analíticos e inmunológicos descartan un LES.

El 10% de los pacientes con Nefropatía IgA pueden debutar con un fracaso renal agudo, como nuestro paciente. En muchos de estos casos, no existen lesiones histológicas glomerulares que justifiquen el grado de insuficiencia renal y la función renal se recupera espontáneamente¹⁴. En un pequeño porcentaje de pacientes con Nefropatía IgA e insuficiencia renal aguda, el patrón histológico corresponde a una glomerulonefritis proliferativa difusa con semilunas y el pronóstico va a depender del número y extensión del componente extracapilar. No obstante, en la Nefropatía IgA, no se han descrito trombos oclusivos intraluminales similares a los observados en nuestro caso y la presencia de vasculitis invalida el diagnóstico de esta nefropatía.

La presencia de púrpura cutánea en un paciente con depósitos mesangiales de IgA define a la PSH¹⁵. En ocasiones, las alteraciones renales pueden preceder en meses e incluso años a la púrpura cutánea¹⁶. En la PSH, la lesión glomerular es muy variable, oscilando desde una ligera proliferación mesangial hasta una GN proliferativa difusa, necrotizante, con semilunas^{15,16}. En ninguna de las descripciones clásicas de la PSH, en niños o en adultos¹⁵, hemos encontrado descritas lesiones glomerulares similares a las que presenta nuestro paciente, a pesar, de que en más del 50% de los

casos de PSH se han detectado crioglobulinas séricas¹⁷.

El estudio ultraestructural, que en nuestro caso era imprescindible para confirmar el diagnóstico, lo realizamos en el tejido incluido en parafina. Las condiciones del material, con intensos artefactos, nos impide apoyar el diagnóstico definitivo en estos resultados, ya que no podemos descartar que las imágenes que interpretamos como microtubulares sean consecuencia del artefacto.

Ante estos resultados, tenemos que preguntarnos si la lesión histológica que presenta nuestro paciente puede ser etiquetada por sí misma como una GNC, o si el diagnóstico definitivo tiene que basarse en los datos clínicos y serológicos. De los datos recogidos en la literatura se desprende que no existen unos criterios clínicos, inmunológicos ni histológicos plenamente establecidos que permitan hacer definitivamente el diagnóstico de enfermedad por crioglobulinas⁹, aunque la típica lesión renal descrita por Monga y cols.¹ y que define a la GNC, con proliferación endocapilar con monocitos, depósitos oclusivos intracapilares y depósitos subendoteliales de inmunoglobulinas, sólo puede plantear el diagnóstico diferencial con la nefropatía lúpica.

Por tanto, creemos que el caso que presentamos, reúne los criterios histológicos de la GNC, con el hallazgo excepcional de que los depósitos intraluminales han sido positivos con la IgA, hecho no descrito hasta ahora en la literatura. En los casos de CM que debutan con insuficiencia renal aguda y una glomerulonefritis proliferativa difusa con depósitos oclusivos intracapilares, como nuestro caso, el cuadro clínico es reversible y solo un 10% de los pacientes pueden desarrollar una insuficiencia renal crónica años después del comienzo de los síntomas renales^{2,4}. Por tanto, la recuperación de la función renal de nuestro paciente, también iría favor de este diagnóstico.

PREGUNTAS POR ORDEN DE REALIZACIÓN

Dr. Francisco Mampaso (Madrid): ¿Se valoró la posibilidad de que el mecanismo responsable de la afectación renal inicial hubiera sido causado por una GN aguda postestreptocócica?

Dra. Picazo: No valoramos esta posibilidad, ya que los resultados analíticos y la biopsia renal no sugería este diagnóstico. En casi todos los pacientes con GN aguda postestreptocócica, los niveles séricos del complemento están disminuidos durante el episodio agudo y un 90% de los pacientes tienen niveles séricos elevados de IgG e IgM. En nuestro

caso, los niveles séricos del C3 y del C4 siempre fueron normales y sólo se detectó elevación policlonal sérica de IgA.

Es cierto que el patrón histológico de GN proliferativa endocapilar con infiltrados por monocitos y neutrófilos no es una lesión específica de la GNC, ya que se ha descrito en diversas GN proliferativas, entre ellas en la GN aguda postestreptocócica y en las GN asociadas con infecciones viscerales¹⁸. Sin embargo, en estas entidades no existen, como en la GNC, los «trombos» intracapilares, que de forma tan extensa y llamativa hemos observado en nuestro caso. Además, en la GN aguda postestreptocócica, el estudio con inmunofluorescencia, en biopsias realizadas en las primeras semanas de la enfermedad, demuestran depósitos granulares, pequeños, en las paredes capilares con anti-IgG y C3, mientras que la IgA suele estar ausente, aunque recientemente se ha descrito una Nefropatía IgA desencadenada por antígenos bacterianos, con datos clínicos y serológicos típicos de una GN aguda postestreptocócica¹⁹. Además, en nuestro caso, no se han visto los depósitos subepiteliales tipo «humps», que son abundantes en las primeras semanas de la GN aguda postestreptocócica y las semilunas epiteliales, que suelen ser extensas cuando la GN aguda debuta con una insuficiencia renal rápidamente progresiva, han sido focales en nuestro paciente.

Debido a que los depósitos eran preferentemente de IgA, valoramos la posibilidad de que nuestro paciente tuviese una GNC en el contexto de una PSH, ya que un porcentaje elevado de estos pacientes tiene crioglobulinas séricas¹⁷. Sin embargo, y como ya hemos comentado, no hemos encontrado descrito un patrón histológico similar al nuestro en las descripciones de esta entidad^{15,17} ni en la revisión que sobre este tema, hemos hecho de la literatura.

Dr. Francisco Mampaso (Madrid): Pienso que tanto la sintomatología inicial, los antecedentes de infección como el patrón de C3 obligaría a incluir en el diagnóstico diferencial las GN infecciosas, sin que ello invalidara la existencia de una crioglobulinemia. ¿Cómo se valoraría esta hipótesis desde el punto de vista histopatológico?

Dra. Picazo: Ignoro si la infección ungueal y/o la neumonía asintomática que presentó nuestro paciente han podido jugar un papel patogénico en el desarrollo de la lesión renal. En las GN post-infecciosas²⁰ y en las GN asociadas con abscesos viscerales²¹, el patrón inmunohistológico es granular fino, positivo en las paredes capilares con el C3. A veces hay positividad con la IgG y con la IgM, mientras que la IgA es la inmunoglobulina menos frecuen-

te^{20,21}. En un alto porcentaje de estos pacientes, las crioglobulinas séricas son positivas y juegan un papel patogénico en el desarrollo y en el mantenimiento de la lesión renal^{20,21}. Sin embargo, en estas GN, que se manifiestan con un patrón histológico heterogéneo^{20,21}, no se han descrito los «trombos» oclusivos intracapilares, que son tan frecuentes en las CM esenciales y en las asociadas con infección por VHC²². La inmunofluorescencia de nuestro caso, es similar a uno de los patrones descrito en las GNC⁴, y que comentaré a continuación, en respuesta a la pregunta de la Dra. Blanco.

Dra. Julia Blanco (Madrid): Me gustaría incidir también en el diagnóstico de GN post-infecciosa, porque ¿qué explicación tendrían las imágenes de depósitos granulares parietales de IgA y C3 junto a los trombos intracapilares de IgA?

Dra. Picazo: En la GNC, el patrón de la inmunofluorescencia es variable^{2,4} y va a estar determinado por la presencia o no de trombos intracapilares y por la cantidad y el tamaño de los depósitos de las paredes capilares. En base a estos dos datos, la inmunofluorescencia puede presentar: 1) positividad masiva intensa de los depósitos que ocupan las luces capilares, con depósitos granulares más débiles e irregulares en las paredes capilares; 2) depósitos subendoteliales granulares, finos, difusos en las paredes capilares, sin depósitos intraluminales, y 3) un patrón «lobular periférico» con intensa positividad granular, tosca, de las asas capilares. Los depósitos suelen contener las mismas inmunoglobulinas que las crioglobulinas séricas, y son también positivos con el C3, aunque con menor intensidad. Pensamos que nuestro caso presenta un patrón similar al descrito en primer lugar y se corresponde con el patrón histológico, con abundantes «trombos» intracapilares y con pequeños depósitos subendoteliales, responsables de los depósitos granulares parietales.

Dra. Julia Blanco (Madrid): Si la IgG fue negativa, que tipo de crioglobulinemia te planteas con una IgA policlonal?

Dra. Picazo: En la mayoría de los casos descritos CM «esencial»^{1,2,8} y en las asociadas con infección por VHC^{3,4}, los depósitos glomerulares contienen las mismas inmunoglobulinas que las crioglobulinas séricas. Sin embargo, en ocasiones la inmunofluorescencia es negativa o sólo expresa una inmunoglobulina^{8,10}. Por ejemplo, en la serie de Ben-Bassat y cols.¹⁰, en 2 de los 5 pacientes con CM esencial IgG-IgM, la inmunofluorescencia fue negativa con las dos inmunoglobulinas y en un tercer paciente, sólo se

demonstró positividad con la IgM. Estos hallazgos podrían explicarse, bien porque las inmunoglobulinas no están presentes en cantidad suficiente a nivel glomerular para ser detectadas por la inmunofluorescencia o bien porque una de las inmunoglobulinas, en su caso la IgM, ha bloqueado a la IgG. No podemos saber a qué otra inmunoglobulina podía estar asociada la IgA en nuestro paciente, pero en los aislados casos que se han descrito de crioglobulinemia mixta con IgA, la inmunoglobulina acompañante siempre ha sido la IgG^{11,12} y en algunos casos también la IgM⁶⁻⁸. En ocasiones, las crioglobulinas están compuestas por sólo una inmunoglobulina, asociada o no a moléculas no inmunoglobulínicas, que suelen ser fracciones del complemento^{6,8}.

Dra. Julia Blanco (Madrid): La ausencia de «humps» en la microscopía óptica no descartaría una post-infecciosa. ¿Se valoró esta alternativa con cortes finos y examen con tinción de Masson?

Dra. Picazo: En todas las biopsias renales, procuramos hacer cortes finos y siempre hacemos la tinción con el tricrómico de Masson, y en este caso no vimos depósitos subepiteliales tipo «humps». Es cierto que la ausencia de estos depósitos no descarta una GN post-infecciosa. Los depósitos subepiteliales tipo «humps», son abundantes en las etapas iniciales de la GN aguda postestreptocócicas, pero son menos frecuentes y por tanto más difíciles de identificar, en las GN post-infecciosas, no estreptocócicas. Además, depósitos subepiteliales similares a los «humps», no solo se han descrito en las GN post-infecciosas. También se han observado en otras GN tales como la GN membranoproliferativa tipo I, II y III, en la PSH e incluso en un caso de GN asociada con CM²³.

Dr. Manuel Praga (Madrid): ¿El patrón histológico podría ser compatible con el que se observa en la enfermedad de Waldenström?

Dra. Picazo: En la Macroglobulinemia de Waldenström hay depósitos subendoteliales y «trombos» oclusivos en los capilares glomerulares y si se acompaña de una crioglobulinemia, puede verse una típica GNC, pero siempre los depósitos intracapilares son positivos con la misma IgM monoclonal que está presente en la circulación.

Dr. Manuel Praga (Madrid): El cuadro neurológico con amaurosis fugax podría hacer sospechar la presencia de hiperviscosidad ¿Se descartó la posibilidad de enfermedad renal por paraproteína monoclonal IgA?

Dr. Martínez Ara: El estudio mediante Inmunolectroforesis siempre demostró el carácter policlonal de la hiperinmunoglobulinemia A, y ésta fue transitoria. Por otra parte, el cuadro neurológico tuvo lugar un año y medio después del inicio de la nefropatía, cuando ésta se hallaba en remisión y cuando las cifras de IgA sérica eran rigurosamente normales.

Por otra parte, aunque la manifestación neurológica más frecuente en pacientes con CM es la neuropatía periférica, en casos excepcionales se han descrito manifestaciones neurológicas centrales, con frecuencia acompañadas de síntomas gastrointestinales, y todo ello atribuible a isquemia²⁴. El cuadro neurológico de nuestro paciente podría ser explicado en este contexto, aunque parece más compatible con infartos isquémicos de probable etiología arteriosclerótica.

Dr. Mario Espinosa (Córdoba): La posibilidad de una panarteritis microscópica tanto por la clínica (HTA, vasculitis y accidente vascular cerebral) como por los hallazgos histológicos está entre las posibilidades diagnósticas ¿Qué papel patogénico atribuirías al virus de la hepatitis B en este caso?

Dr. Martínez Ara: La infección por el VHB se ha descrito asociada con PAN en un pequeño número de casos²⁵, y tanto esta entidad como la Poliangeitis microscópica (PAM) fueron descartadas ante la ausencia de datos clínicos e histológicos compatibles, así como ausencia de ANCA séricos, tanto de clase IgG como IgA.

Otro aspecto interesante es la posible relación entre el VHB y el desarrollo de crioglobulinemia. Aunque inicialmente se describió una estrecha relación entre la presencia de infección por VHB y la CM²⁶, estudios posteriores parecen indicar el papel preponderante del VHC mientras que el VHB juega sólo un papel marginal en la etiología de esta enfermedad^{7,27}.

Dra. Marisol García Vinuesa (Madrid): El incremento de IgA policlonal podría ser debido a la afectación hepática y en ausencia de biopsia hepática. ¿Cómo se evaluó la Hepatopatía en este caso?

Dr. Martínez Ara: No se realizó biopsia hepática ante la persistente normalidad enzimática y la negatividad de datos serológicos de replicación viral (DNA-VHB reiteradamente negativo), siendo etiquetado el paciente, por tanto, como portador asintomático del AgsHB, situación también denominada Infección crónica integrada²⁸.

Dr. Rafael Pérez García (Madrid): Conociendo que los inmunocomplejos circulantes por IgA pueden ac-

tivar la vía alterna del complemento ¿qué resultados hubieran proporcionado las determinaciones de Factor B / properdina?

Dr. Martínez Ara: Salvo la determinación del elemento común de las diferentes vías de activación del Complemento, el C3, no se realizaron determinaciones séricas de otros componentes de la vía alterna, por lo que no es fácil responder a esta cuestión, aunque siendo normales los niveles de C3 no es de esperar disminución del factor B.

La IgA polimérica es capaz de activar la vía alterna del complemento²⁹, pero la repercusión de esta activación sobre la concentración plasmática de los componentes nativos circulantes de la vía alterna es muy variable e incluso pueden ser normales en presencia de activación y degradación. Así, por ejemplo, en la nefropatía IgA se han demostrado la presencia de componentes de la vía alterna (C3, Properdina) así como el complejo de ataque a la membrana (C5-C9) en los depósitos mesangiales de IgA, pero con niveles plasmáticos normales, aunque es posible detectar fragmentos generados en la activación del C3³⁰.

Dr. Rafael Pérez García (Madrid): En relación a los marcadores virales de la hepatopatía por virus B ¿qué datos serológicos y de afectación hepática destacan en la evolución?

Dr. Martínez Ara: Los datos serológicos (presencia de Ags HB, con Anti-HB core total e IgM anti-HB core negativos, Ag e negativo, y anti-HBe positivos, con DNA-VHB negativo) y clínicos (normalidad enzimática persistente) permiten concluir que el paciente es portador asintomático de VHB²⁸.

Dr. Miguel Ángel de Frutos (Málaga): Recordar las dificultades técnicas de la determinación de crioglobulinas. Si no se pone gran atención e interés y se rompe la cadena de temperatura los resultados pueden ser falsos negativos ¿Qué opinión te merecen los métodos de cuantificación empleados en este paciente?

Dr. Martínez Ara: La determinación de las crioglobulinas se realizó mediante crioprecipitación, según la técnica standard, que precisa ser realizada con extrema minuciosidad. Por razones desconocidas, pero en principio no atribuibles a defectos técnicos, no fuimos capaces de demostrar la presencia de crioglobulinas a los 12 días del aparente inicio del cuadro, aunque dos días después de haber comenzado el tratamiento esteroideo en pulsos. Tampoco fuimos capaces de evidenciar crioglobulinas

séricas durante toda la evolución, si bien este hecho pudo estar condicionado por la eficacia del tratamiento impuesto y la evolución favorable. No obstante, es un hecho ampliamente recogido en la literatura el carácter fluctuante de las crioglobulinas con la actividad de la enfermedad y su disminución con el tratamiento³¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Monga G., Mazzucco G, Coppo R, Piccoli G, Coda R: Glomerular findings in IgG-IgM cryoglobulinemia. Light, electron microscopy, immunofluorescence and histochemical correlations. *Virchows Arch Zell Pathol* 20: 185-196, 1976.
2. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA: Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 35: 1004-1014, 1989.
3. D'Amico G, Fornasieri A: Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 25: 361-369, 1995.
4. D'Amico: Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 54: 650-671, 1998.
5. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M: Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 57: 775-788, 1974.
6. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin EC: Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 69: 287-308, 1980.
7. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, De la Red G, Cervera R, Font J, Ingelmo M: Cryoglobulinemia. Study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine* 80: 252-262, 2001.
8. Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, Imbasciati E, Mihatsch MJ, Zollinger HU, Di Belgioioso GB, Busnach G, Ponticelli C: Renal disease in essential mixed cryoglobulinemia: log-term follow-up of 44 patients. *Q J Med* 50: 1-30, 1981.
9. Rennke HG: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 47: 643-656, 1995.
10. Ben-Bassat M, Boner G, Rosenfeld J, Pick AI, Kahana M, Hazaz B, Hochman B: The clinicopathologic features of cryoglobulinemic nephropathy. *Am J Clin Pathol* 79: 147-156, 1983.
11. Wager O, Mustakallio KK, Räsänen A: Mixed IgA-IgG cryoglobulinemia. Immunological studies and case reports of three patients. *Am J Med* 44: 179-187, 1968.
12. Whitsed HM, Penny R: IgA-IgG cryoglobulinemia with vasculitis. *Clin Exp Immunol* 9: 183-191, 1971.
13. Ishimura E, Nishizawa Y, Shoji S, Okumura M, Nishitani H, Kim CW, Watanabe Y, Wakasa K, Morii H, Kashgarian M: Heat-insoluble cryoglobulin in a patient with essential type I cryoglobulinemia and massive cryoglobulin-occlusive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 26: 654-657, 1995.
14. Praga M, Gutiérrez-Millet V, Navas JJ y cols.: Acute worsening of renal function during episode of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 28: 69-74, 1985.
15. Habib R, Niaudet P: Renal involvement in Schönlein-Henoch purpura. Tisher and Brenner. JB Lippincott Company Ph. 1989; vol. I p. 409-433.
16. Saltzberg S, Schwartz M: Palpable purpura and acute oliguric glomerulonephritis in an adult. *Am J Kidney Dis* 25: 651-659, 1995.
17. García-Fuentes M, Chantler C, Williams DG: Cryoglobulinaemia in Henoch-Schönlein purpura. *Br Med J* 2: 163-165, 1977.
18. Magil AB: Monocytes and glomerulonephritis associated with remote visceral infection. *Clin Nephrol* 4: 169-175, 1984.
19. Okada K, Sone K, Minaguchi J, Kawashima S, Kagami S, Morimoto Y, Kuroda Y: IgA nephropathy demonstrating clinicoserologic of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2: 117-118, 1994.
20. McIntosh RM, Griswold WR, Chernack WB, Williams G, Strauss J, Kaufman DB, Koss MN, McIntosh JR, Cohen R, Weil R: Cryoglobulins III. Further studies on the nature, incidence, clinical, diagnostic, prognostic and immunopathologic significance of cryoproteins in renal disease. *Q J M* 44: 285-307, 1975.
21. Beaufrils M, Morel-Maroger L, Sraer JD, Kanfer A, Kourilsky O, Richet G: Acute renal failure of glomerular origin during visceral abscesses. *N Engl J Med* 295: 185-189, 1976.
22. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG: Heptinstall's pathology of the kidney. Fifth edition. Lippincott-Raven Publishers, p. 1354-1361, 1998.
23. Törnroth T, Skrifvars B: Ultrastructural changes in acute non streptococcal glomerulonephritis associated with mixed cryoglobulinemia. *Exp Molec Path* 19: 160-167, 1973.
24. Ince PG, Duffey P, Cochrane HR, Lowe J, Shaw PJ: Relapsing ischemic encephalopathy and cryoglobulinemia. *Neurology* 55: 1579-1581, 2000.
25. Guillemin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget L, Jarrousse B, Lortholary O, Noel LH, Trepo C: Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 74: 238-253, 1995.
26. Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC: Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Eng J Med* 296: 1501-1504, 1977.
27. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, Pietrogrande M, Renoldi P, Bombardieri S, Bordin G: Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Grup for the study of Cryoglobulinaemias. *Q J M*, 88: 115-126, 1995.
28. Guardia J: Hepatitis víricas. En: *Medicina Interna fundamental*, p. 567-571, Guardia J, Grau JM, Net A, editores. Springer-Verlag Ibérica, SA Barcelona, 1998.
29. Hiemstra PS, Gorter A, Stuurman ME, Van Es LA, Daha MR: Activation of the alternate pathway of Complement by human serum IgA. *Eur J Immunol* 17: 321-326, 1987.
30. Wyatt RJ, Julian BA: Activation of complement in IgA nephropathy. *Am J Kidney disease* 12: 437-442, 1988.
31. Kallemuchikkal U, Gorevic PD: Evaluation of Cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 123: 119-125, 1999.