

Roman Hernández-Gallego^{a,*}, Isis Cerezo^a, Sergio Barroso^a, Lilia Azevedo^a, María López^b, Nicolás Roberto Robles^a y Juan José Cubero^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: romanhg78@hotmail.com (R. Hernández-Gallego).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.12.007>

Glomerulonefritis aguda por inmunocomplejos en mononucleosis infecciosa

Immuno complex mediated acute glomerulonephritis in a patient with infectious mononucleosis

Sr. Director:

Presentamos el caso de una mujer de 44 años sin antecedentes, que presenta cuadro febril de 38,7°C de predominio vespertino, sin foco, escalofríos ni tiritona, de 2 semanas de evolución; es tratado como cuadro seudogripal con AINE y antitérmicos. Posteriormente desarrolla exantema cutáneo generalizado no pruriginoso por lo que acude a urgencias, donde se objetiva anemia (11,7 g/dl hb) y leucopenia leve con ligera linfopenia (3.640 leucos/ul, 18% linfos), PCR 22 e hipertransaminemia leve. Función renal normal (creatinina 0,73 mg/dl, orina simple normal), exploración anodina salvo por una temperatura de 37,7°C y exantema confluyente que incluye palmas/plantas y blanquea tras vitropresión. Radiografía de tórax normal. Con el diagnóstico de síndrome febril exantemático con alteración hepática y hematológica ingresa para estudio, pautándose doxiciclina.

En días posteriores se detecta hepatoesplenomegalia y derrame pericárdico, VSG 110 y frotis sin atipias celulares pero células LUC 11%. Hierro, fólculo, B₁₂, IgA, IgG, C3-4, ANCA, ASLO, péptido citrulinico normales. Proteinograma: elevación policlonal de la fracción gamma, IgM elevada, FR 300 UI/ml y crioglobulinas negativas. ANA 1/80, DNA, ENA negativos salvo U1-RNP 24 UI/ml. Serología: VHB, VHC, VIH, Legionella, CMV, parvovirus B19, Leptospira, C. burneti, R. coronii, neumococo, hemocultivos negativos; VEB IgM dudoso/IgG positivo.

Permanece febril, presentando en el quinto día de ingreso intensificación de la fiebre con escalofríos/tiritona e insuficiencia respiratoria, detectándose atelectasia/condensación bibasal con derrame pleural simétrico (fig. 1A) y procalcitonina 4,39 ng/ml, recibiendo antibioterapia de amplio espectro.

Nefrológicamente, proteinuria 1,8 g/día, sedimento 40 H/C (28% dismorfias), colesterol normal, albúmina 2,2; mínimo edema pretibial simétrico, persistiendo la presión arterial y la creatinina normales, así como la ecografía. No presentaba ninguna otra clínica sistémica. La biopsia dérmica confirma proceso urticarial (fig. 1B). Se realiza entonces biopsia renal

que informa de una glomerulonefritis proliferativa mesangial con depósitos inmunes predominantes IgM/C1q. Se recibe PCR VEB+ en sangre, siendo negativa la hibridación in situ en riñón (fig. 2). Se diagnostica de mononucleosis infecciosa (MI) con afectación hematológica, pleuropericárdica, hepática y renal con glomerulonefritis proliferativa mesangial por inmunocomplejos. Evoluciona favorablemente, quedando asintomática y con negativización de la PCR-VEB. Al año del cuadro mantiene remisión, aunque persiste anti-U1-RNP+ y artralgias generalizadas tratadas con analgesia habitual que ya presentaba desde hacía años. No ha positivizado ningún otro autoanticuerpo ni presentado ninguna otra clínica sistémica.

La MI en adultos se presenta con frecuencia de forma atípica¹, en ausencia de faringoamigdalitis, adenopatías y linfocitosis/atipias linfocíticas. El derrame pleural o pericárdico son excepcionales, describiéndose tan solo aislados casos en la literatura². Todo ello, junto a la leucopenia-anemia, serositis y positividad de U1-RNP, hizo pensar en la coexistencia de infección y autoinmunidad.

La prevalencia de afectación renal en la MI no está bien filiada dado que suele pasar desapercibida con tan solo alteraciones urinarias asintomáticas (14-17%)³. Los casos floridos publicados son aislados y fundamentalmente de tipo tubulointerstitial; le sigue una minoría de glomerulopatías varias, mediadas o no por inmunocomplejos, que pueden presentarse en solitario o coexistiendo con la afectación intersticial⁴. La presencia de insuficiencia renal se estima entre 1,6-4,8%³. En cuanto a su patogénesis, se han barajado varios mecanismos no excluyentes: daño por inmunocomplejos o daño tóxico-citopático directo, más encontrado este último en las lesiones intersticiales, en las que se ha aislado el virus y encontrado supremacía de las células CD8+. En nuestro caso no logramos encontrar el virus mediante hibridación in situ y apenas se describe daño tubulointerstitial, por lo que deducimos que el daño fue mediado por anticuerpos/inmunocomplejos más que por citotoxicidad directa. Los depósitos encontrados

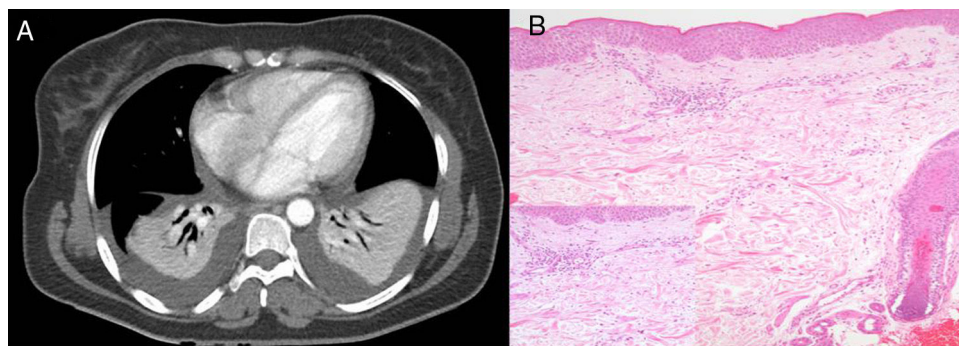


Figura 1 – TAC (A): atelectasia/condensación bíbasal con derrame simétrico, derrame pericárdico. Biopsia piel (B): espongiosis epidérmica intracelular focal, ligero edema y extravasación hemática, y vasos dérmicos ocupados por células inflamatorias (aumento: linfocitos y polimorfonucleares con aislados eosinófilos).

fueron mayoritariamente IgM/C1q. Andres et al.⁵ describen un caso similar con depósitos mesangiales IgM/C3, siendo esta la misma IgM sérica heterófila contra antígeno Paul Bunnell. Esto es porque la respuesta inmune humoral frente al EBV es principalmente a expensas de IgM⁶. Por otra parte, se ha descrito activación de las 2 vías del complemento en la MI⁷.

El porqué el VEB hiperestimula en algunos casos la inmunidad del huésped se desconoce, pero se ha detectado in vitro e in vivo que la IgM natural producida por la activación policlonal de los linfocitos B durante la MI tiene propiedad antihistona⁸. Niller et al.⁹ relacionaron diferentes antígenos del VEB con la activación de los linfocitos B autorreactivos en

la esclerosis múltiple, LES y AR. A ese respecto, la positividad para U1-RNP también la atribuimos a la activación por parte del virus de linfocitos B secretores de inmunoglobulinas específicas contra dicha proteína, por reacción cruzada con antígenos del propio VEB¹⁰. Desconocemos por qué, a pesar de presentar ese anticuerpo, no desarrolla clínica asociada al mismo y su patogenicidad en un futuro, si bien el título que ha presentado nunca ha sido muy elevado. Se ha realizado HLA de la paciente sin encontrarse alelos predisponentes para enfermedades autoinmunes.

En cuanto al tratamiento, la glomerulopatía remitió espontánea y paralelamente al cuadro mononucleósico. En la

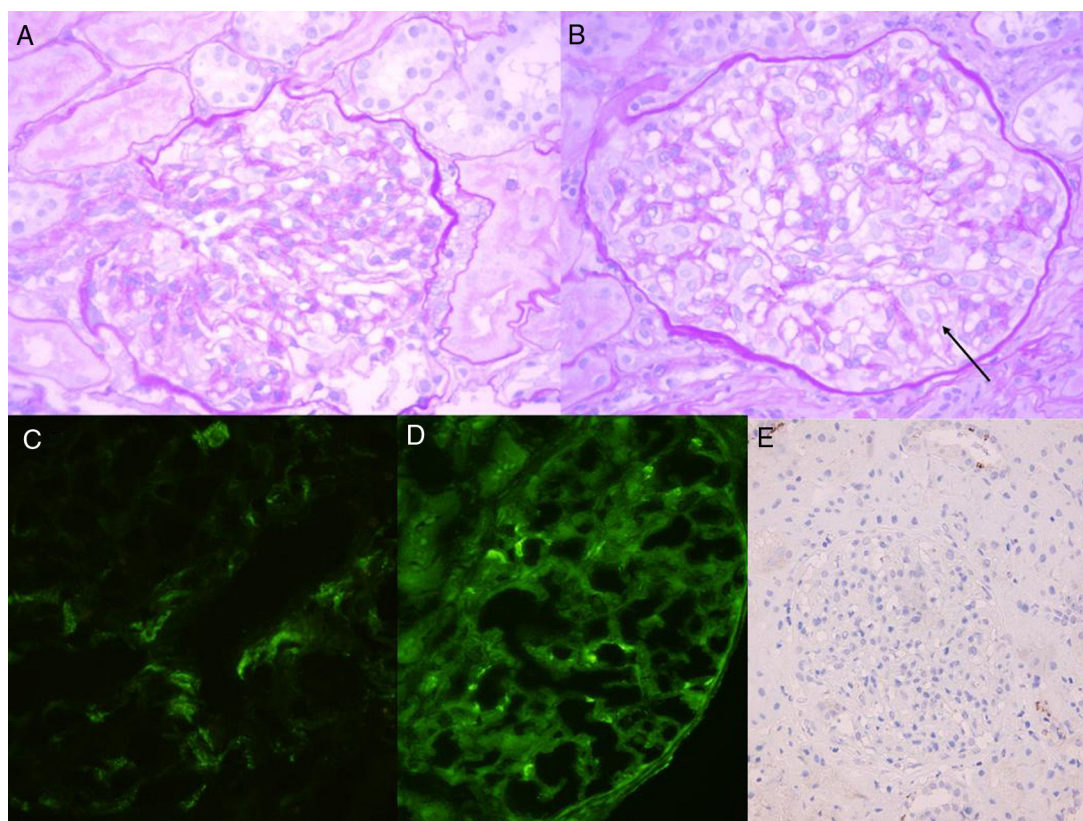


Figura 2 – Biopsia renal. PAS 60x: proliferación mesangial (A), podocitos prominentes (B, flecha). IF: IgM mesangial difuso y global (C), C1q mesangial segmentario (D). Hibridación in situ para VEB negativa (EBER, E).

literatura, algunos casos han recibido corticoterapia, sobre todo las tubulointersticiales, no en nuestro caso por la leve afectación clinicohistológica renal (si bien la hiper celularidad mesangial era difusa en algunos glomérulos, era segmentaria en otros y en general de cuantía leve). Tampoco aciclovir, por la escasa eficacia del mismo en la literatura.

Concluimos que la frecuente presentación atípica de la MI en el adulto puede llevar a retardar el diagnóstico. La afectación renal suele ser tubulointersticial por citotoxicidad en la que se puede encontrar el virus tejido, y menos frecuentemente glomerular; a tener en cuenta la patogenia por inmunocomplejos y activación del complemento. El VEB es considerado un «trigger» de fenómenos autorreactivos que pueden perseverar en el tiempo y provocar, sobre un lecho predisponente, una enfermedad autoinmune.

BIBLIOGRAFÍA

- Goltzman G, Nagornov S, Horwitz M, Rapoport MJ. Epstein-Barr virus infections in adults: A diagnostic challenge. *Harefuah*. 2000;138:640-3.
- Zafir B, Aviv A, Reichman N, Flatau E. Epstein-Barr virus-associated pericarditis and pericardial effusion: Case report and diagnostic aspects. *Eur J Intern Med*. 2005;16:528-30.
- Lee S, Kjellstrand CM. Renal disease in infectious mononucleosis. *Clin Nephrol*. 1978;9:236-40.
- Joh K, Kanetsuna Y, Ishikawa Y, Aizawa S, Imadachi A, Tatusawa O, et al. Epstein-Barr virus genome-positive tubulointerstitial nephritis associated with immune complex-mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection. *Virchows Arch*. 1998;432:567-4573.
- Andres GA, Kano K, Elwood C, Prezyna A, Sepulveda M, Milgrom F. Immune deposit nephritis in infectious mononucleosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1976;53:136-44.
- Wollheim FA, Williams RC. Studies on the macroglobulins of human serum polyclonal immunoglobulin class M (IgM) increase in infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 1966;274:61-7.
- Charlesworth JA, Pussell BA, Roy LP, Lawrence S, Robertson MR. The complement system in infectious mononucleosis. *Aust N Z J Med*. 1977;7:23-6.
- Garzelli C, Incaprera M, Bazzichi A, Falcone G. Detection of an idiotope on a human monoclonal autoantibody by monoclonal anti-idiotypic antibody and its relationship to Epstein-Barr virus-induced autoimmunity. *Autoimmunity*. 1992;11:171-7.
- Niller HH, Wolf H, Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: Implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity*. 2008;41:298-328.
- Newkirk MN, van Venrooij WJ, Marshall GS. Autoimmune response to U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1 snRNP) associated with cytomegalovirus infection. *Arthritis Res*. 2001;3:243-8.

M. Adoración Martín-Gómez^{a,*}, Mercedes Caba Molina^b, Gracia Cruz Caparros^c, Encarnación Guerrero Sánchez^d, Abelardo Caballero González^e y Mercedes Gómez Morales^b

^a Unidad de Nefrología, Hospital de Poniente, El Ejido, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Cecilio, Granada, España

^c Medicina Interna, Hospital de Poniente, El Ejido, España

^d Sección de Anatomía Patológica, Hospital de Poniente, El Ejido, España

^e Servicio de Inmunología, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: doritamg@gmail.com (M.A. Martín-Gómez).

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.11.006>

Exoftalmos e hiperparatiroidismo

Exophthalmos and hyperparathyroidism

Sr. Director:

El tumor pardo, también conocido como osteoclastoma, es una lesión local y benigna del hueso. Aparece como consecuencia de un incremento de la actividad osteoclástica y de la proliferación fibroblástica en el contexto de un hiperparatiroidismo (HP) primario o secundario grave¹, este último ocurre en la enfermedad renal crónica (ERC) debido a la disminución de la actividad de la vitamina D a nivel renal, con descenso de la excreción de fósforo e hipocalcemia, que estimula las glándulas paratiroides. Al microscopio óptico se caracteriza

por un aumento de la actividad osteoclástica; elevación de la resorción y formación de tejido óseo nuevo; irregularidad en el espesor del tejido trabecular y fibrosis peritrabecular; aparición de células gigantes multinucleadas y hemorragia intersticial con depósitos de hemosiderina, que le dan la apariencia parduzca característica^{1,2}.

La regresión o desaparición completa del tumor pardo suele ocurrir después de la paratiroidectomía, aunque dependiendo de la localización y de la capacidad local de destrucción, puede causar compresión o fracturas patológicas. Generalmente, es una lesión múltiple que afecta