

Glomerulonefritis membranosa con depósitos enmascarados

Membranous glomerulonephritis with masked deposits

Sr. Director:

La glomerulonefritis membranosa es una causa común de síndrome nefrótico que resulta de la formación de complejos inmunes en el lado subepitelial de las membranas basales glomerulares¹. Aunque con mayor frecuencia es causada por depósitos politípicos, raramente se observan casos con depósitos monotípicos (un solo isotipo de cadena ligera) de inmunoglobulinas (IG).

Presentamos el caso de una mujer de 58 años con antecedentes de enfermedad de Crohn diagnosticada en 2016, precisando la realización de hemicolectomía al comienzo y tratamiento con adalimumab. La paciente consulta por edemas, documentándose un síndrome nefrótico con Cr sérica de 0,6 mg/dl, proteinuria de 4,2 g/24 h, albúmina de 2,7 g/l y sedimento con 3-5 hem/campo. El hemograma, perfil hepático y tiroideo fueron normales. El estudio de autoinmunidad mostró ANA (1/320) y ENA positivos, siendo el complemento, los anti-PLA2R, anti-DNA, factor reumatoide, ANCA, crioglobulinas y las serologías víricas normales. Se realizó biopsia renal donde se objetivaron 15 glomérulos, ninguno esclerosado. Todos los glomérulos mostraban leve ampliación de la matriz mesangial sin proliferación celular asociada. Con la plata metenamina (fig. 1) y el PAS los glomérulos mostraban membranas basales engrosadas, sin claras imágenes de dobles contornos. El estudio de inmunofluorescencia directa (IFD) sobre el cilindro congelado fue negativo para los antisueros estudiados (IgG, IgA, IgM, C3, kappa y lambda). El intersticio y las estructuras vasculares eran normales. Se realizó rojo Congo y tioflavina que resultaron negativos. También el estudio inmunohistoquímico para C4d e IFD para anti-PLA2R fueron ambos negativos. La microscopia electrónica mostró la presencia de depósitos electrodensos en la vertiente subepitelial de la membrana basal y fusión pedicular difusa (fig. 1.2). Ante estos hallazgos se repitió la IFD en tejido congelado que resultó igualmente negativa, y se completó el estudio con realización de IFD en parafina previa digestión con pronasa, la cual documentó la presencia de depósitos inmunes de IgG (+++) y kappa (+++) con patrón granular (figs. 1.3 y 1.4), en disposición subepitelial. El diagnóstico anatomopatológico fue de glomerulonefritis membranosa con depósitos enmascarados monotípicos IgG kappa. Se completó el estudio con electroforesis e inmunofijación en sangre y orina que no mostró paraproteína libre y se realizó una TAC body sin lesiones relevantes. Tras el diagnóstico se inició tratamiento con IECA,

manteniendo la paciente su tratamiento inmunosupresor de base para la enfermedad inflamatoria intestinal. A los 4 meses del comienzo la paciente experimentó un descenso progresivo de la proteinuria compatible con una remisión parcial espontánea, que mantiene actualmente.

El término «depósitos enmascarados» se refiere a IG que muestran tinciones falsas negativas mediante la técnica de IFD en tejido congelado, pero que pueden detectarse cuando esta se realiza en tejido parafinado. Nasr et al. fueron los primeros autores que identificaron la presencia de depósitos enmascarados en biopsias de pacientes con enfermedad tubular asociada al depósito de cadena ligera². Posteriormente se ha documentado la presencia de depósitos enmascarados en otras entidades, como son la glomerulonefritis asociada al depósito de IG monoclonal y la crioglobulinemia³. En 2014, Larsen et al. reportaron por primera vez una serie de 14 casos de una glomerulopatía con patrón óptico de membranosa y evidencia de depósitos de IgG y restricción para kappa en la pared capilar, a la cual denominaron «glomerulopatía membranosa con depósitos de IgG kappa enmascarados»⁴. Los depósitos mostraron tinción falsamente negativa para IG con la IFD convencional, pero, sin embargo, con positividad intensa para IgG y kappa (pero no lambda) mediante IFD realizada en parafina con pronasa. Eran mujeres relativamente jóvenes y con un sustrato autoinmune de base, presentando la mayoría positividad para anticuerpos antinucleares^{5,6}. En todos los casos, al igual que nuestra paciente, se descartó un proceso clonal hematológico subyacente que pudiera justificar los depósitos inmunes monotípicos. Esta restricción para una cadena ligera en los depósitos glomerulares es infrecuente, pero no necesariamente indica una alteración hematológica subyacente. Se postula que posiblemente en estos casos la respuesta inmune es en realidad policlonal, con presencia de inmunocomplejos circulantes, pero que solo las moléculas de IgG con cadenas ligeras kappa tienen las cualidades fisicoquímicas que conducen a su captura y depósito en los glomérulos. Con relación al tratamiento, no existe una pauta estandarizada para el manejo de estos pacientes y el espectro de evolución es muy variable. Se han descrito casos de remisión espontánea, pero otros pacientes presentaron un curso más agresivo, evolucionando a enfermedad renal crónica a pesar de tratamiento inmunosupresor.

Este caso pone de manifiesto la importancia de la realización de estudios de IFD en parafina en casos de glomerulonefritis en los que no existe presencia significativa

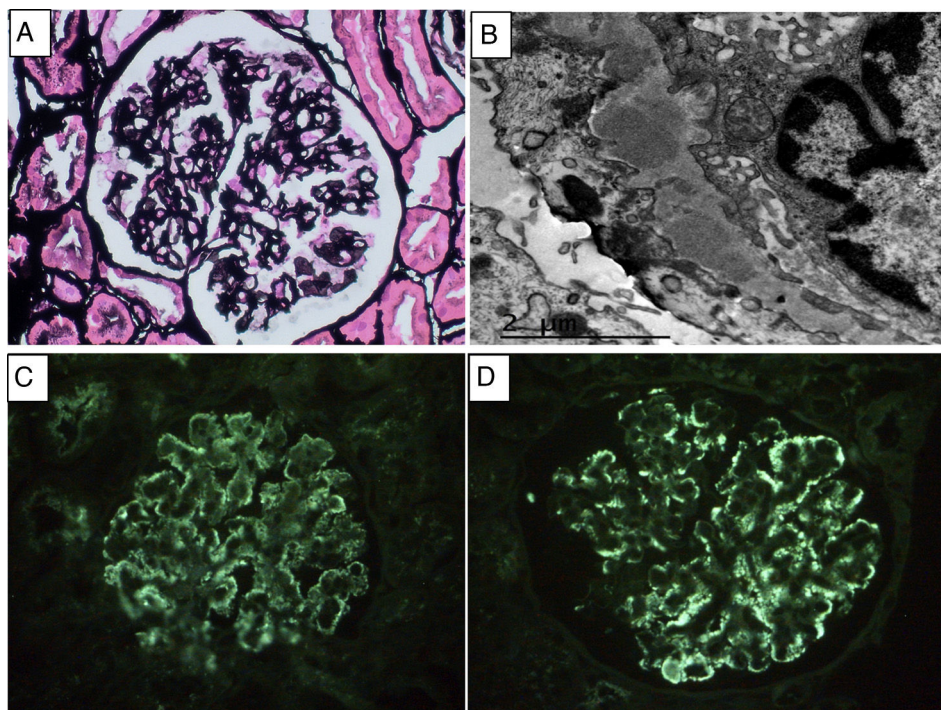


Figura 1 – A. Tinción de plata metanamina. Engrosamiento de las paredes capilares sin lesiones proliferativas. B. Microscopia electrónica. Depósitos electrodensos subepiteliales y fusión pedicelar. C y D. Inmunofluorescencia en tejido parafinado tratado con pronasa: depósito parietal granular de IgG (+++)³ y kappa (+++)⁴.

de depósitos inmunes por IFD convencional. Se necesitan más estudios que profundicen en los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a esta particular forma de afectación glomerular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glassock RJ. The pathogenesis of membranous nephropathy: Evolution and revolution. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21:235–42.
2. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: A valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int*. 2006;70:2148–215.
3. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz G. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2055–64.
4. Larsen CP, Messias NC, Walker PD, Fidler ME, Cornell LD, Hernandez LH, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int*. 2015;88:867–73.
5. Larsen CP, Ambruzs JM, Bonsib SM. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int*. 2014;86:154–61.
6. Larsen CP, Boils CL, Cossey LN. Clinicopathologic features of membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int Rep*. 2016;1:299–305.

Javier Villacorta^{a,*}, Sofia Ortego^a, Esther Moreno^b, Ana Saiz^b, Marina Alonso^c, Milagros Fernandez-Lucas^a y Francisco Diaz-Crespo^d

^a Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiervillacortaperez@gmail.com (J. Villacorta).

0211-6995/© 2021 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/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.019>