



Enfermedad de cambios mínimos con depósitos mesangiales de IgA asociada a síndrome de Sjögren

C. Mon Mon, R. Sánchez Hernández, M. J. Fernández Reyes, C. Estébanez, M. Ortiz, F. Álvarez-Ude Cotera y F. Mampaso*

Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

El síndrome de Sjögren se acompaña de una disfunción del sistema inmune que da lugar a un aumento de la IgA polimérica y los complejos inmunes IgA circulantes, secundariamente se produce el depósito de estos a nivel mesangial y la asociación con nefropatía IgA. Otras formas de afectación glomerular en el síndrome de Sjögren primaria son muy infrecuentes, se han descrito casos aislados de glomerulonefritis membranosa (GNM) y glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP).

Revisando la literatura, no hemos encontrado ningún caso con enfermedad de cambios mínimos y depósitos de IgA en la biopsia renal asociada a síndrome de Sjögren, lo que convierte este caso en excepcional.

En este paciente, el síndrome nefrótico se acompañó de una elevación del marcador tumoral CA 19-9, sin neoplasia asociada. Se han descrito previamente tres casos de síndrome de Sjögren y elevación de CA 19-9.

Palabras clave: *Síndrome de Sjögren. Nefropatía IgA. Síndrome nefrótico. CA 19-9.*

MINIMAL CHANGES DISEASES WITH MESANGIAL DEPOSITS OF IGA ASSOCIATED TO SJÖGREN SYNDROME

SUMMARY

Sjögren's syndrome may be accompanied by a dysregulation of IgA system implying the presence of increased serum polymeric IgA or circulating immune complexes and their consequent deposition within the kidney. In this context IgA nephropathy may only represent one of the complications brought by IgA deposition. Glomerular involvement and primary Sjögren's syndrome has been described previously only in isolated case reports, membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis have been reported.

We have not found any case of minimal change disease and glomerular IgA deposition associated with Sjögren's syndrome.

In this patient nephrotic syndrome was related to serum increase of CA 19-9; this association has been reported in only three previous cases.

Key words: *Sjögren syndrome. IgA nephropathy. Nephrotic syndrome. CA 19-9.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren se asocia a nivel renal clásicamente a nefritis intersticial y defectos de la función tubular^{1,2}. La afectación glomerular es muy infrecuente, se han descrito casos aislados: glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)³, glomerulonefritis membranosa (GNM)^{1,3} y glomerulonefritis con proliferación extracapilar⁴.

En varias enfermedades sistémicas inmunológicas (artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, artropatía psoriásica...) entre las que se encuentra el síndrome de Sjögren se describe una alteración del sistema inmune que da lugar a un aumento de los niveles séricos de IgA, el depósito de éstos en el mesangio renal tiene como consecuencia la asociación con nefropatía IgA^{5,6}.

Revisando la literatura no hemos encontrado ningún caso de enfermedad por cambios mínimos con depósitos de IgA asociada a síndrome de Sjögren como ocurrió en el paciente que se describe. El síndrome nefrótico en la nefropatía IgA se ha considerado por algunos una entidad clínica propia⁷, basándose en la desaparición de los depósitos mesangiales de IgA tras tratamiento con esteroides.

El diagnóstico de síndrome de Sjögren se realizó según los criterios europeos⁸ y fue posterior al diagnóstico de la patología renal.

En la presentación clínica del caso destacó una elevación del marcador tumoral CA 19-9 y de las transaminasas hepáticas que obligó a la realización de escáner abdominal e incluso endoscopia retrógrada colangio-pancreática (ERCP) para descartar neoplasia. El síndrome de Sjögren se ha relacionado a nivel gastro-intestinal y hepático con infección por virus de la hepatitis C^{9,10} y cirrosis biliar primaria¹¹. También se ha descrito en 3 casos previos elevación sérica de CA 19-9 asociada a síndrome de Sjögren¹² sin patología tumoral acompañante, esto fue lo que ocurrió en nuestro paciente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 66 años con antecedentes de temblor postural en tratamiento desde hacía 2 años con gabapentina. Acude a urgencias de nuestro hospital por presentar edemas en miembros inferiores y párpados de 20 días de evolución, el cuadro no se acompañó de otra sintomatología. En su centro de salud se trató con higrtona y furosemida y se realizó analítica en la que se observó: creatinina: 1,7 mg/dl, GPT: 281 U/l, GOT: 368 U/l, GGT: 340 U/l, LDH: 546 U/l, albúmina 1,7 g/dl, colesterol 382 mg/dl.

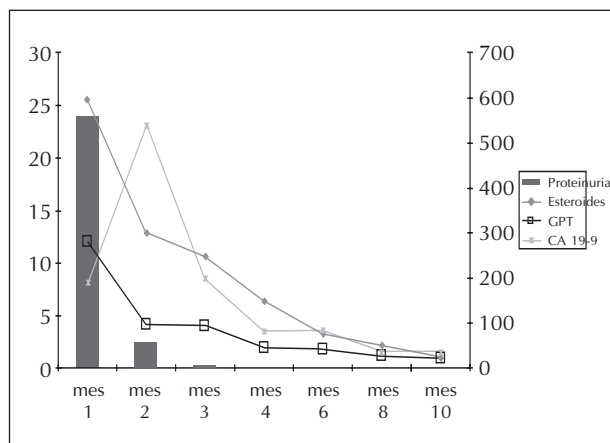


Fig. 1.—Evolución de transaminasas y CA 19-9 en relación a la proteinuria y la dosis de esteroides en los meses posteriores al inicio del síndrome nefrótico.

Con estos datos y el diagnóstico de síndrome nefrótico ingresó en nuestro hospital. En la exploración física inicial destacó: tensión arterial: 125/80 mmHg, peso 59,4 kg, edemas hasta raíz de muslos y oleada ascítica. Los datos de laboratorio revelaron: Hb: 11,4 g/dl, leucocitos, fórmula leucocitaria, plaquetas y coagulación normales, VSG: 120, proteína C reactiva 1,9 mg/dl, proteinuria: 24 g en 24 horas, sedimento de orina de 5-30 H x C, crioglobulinas: negativas, proteinograma: aumento de las α_2 globulinas y aumento policlonal de gammaglobulinas, C₃ y C₄: normales, factor reumatoide; 412 UI/ml, ANA: (+) a título 1/320, anti-DNA: negativo, anti-MPO y antiproteinasa 3: negativos, anti-Sm y anti-RNP: negativos, anti-Ro y anti-La: positivos, CA 19-9: 190 U/ml (normal de 0-37 U/ml), serología para virus de hepatitis B y C: negativas, serología de sífilis y HIV: negativas.

A los tres días de ingreso se realizó la biopsia renal. El informe de anatomía patológica mostraba un riñón ópticamente normal con depósitos difusos de IgA (figs. 2 y 3). Con estos datos se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día con buena respuesta: desaparición de edemas y negativización de la proteinuria en 4 semanas. El tratamiento esteroideo se mantuvo durante 8 meses en pauta descendente. La función renal mejoró, tras la resolución de la clínica del síndrome nefrótico y la retirada de diuréticos, manteniendo el paciente creatininas séricas de 1,1 mg/dl. En los sedimentos de orina la microhematuria inicial desapareció tras remitir la proteinuria.

A pesar de la remisión clínica y bioquímica del síndrome nefrótico, los anticuerpos anti-Ro y anti-La

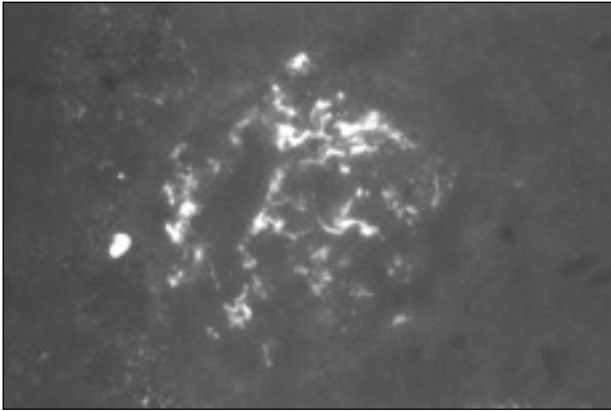
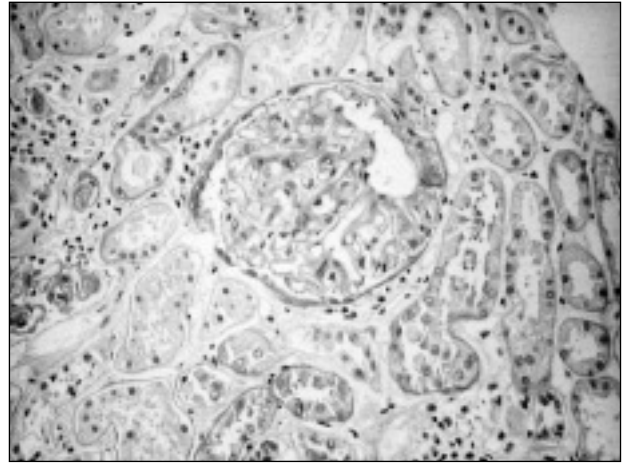


Fig. 2.—Imagen de microscopio óptico: riñón normal.



fueron persistentemente positivos y el test de Schirmer resultó positivo, estos datos junto con la historia de xerostomía y ojo seco, confirmaron el diagnóstico de síndrome de Sjögren.

La elevación de CA 19-9 y transaminasas eran datos inquietantes que nos obligaron a la realización de ecografía abdominal, TAC y finalmente ERCP para descartar neoplasia asociada. Las pruebas de imagen fueron todas negativas. El CA19-9 alcanzó un valor máximo de 536 U/ml. A los 6 meses de inicio del cuadro, los valores de dicho marcador tumoral volvieron a los rangos considerados normales.

DISCUSIÓN

La nefropatía IgA con comportamiento clínico e histológico de cambios mínimos es una entidad patológica que responde a tratamiento con esteroides, ésta es, posiblemente la única ocasión en la que se acepta unánimemente el tratamiento esteroideo en la nefropatía IgA^{7,13}, se ha demostrado, también, la desaparición de los depósitos de IgA en la biopsia renal tras dicho tratamiento⁷. Todos estos datos hacen pensar en un síndrome clínico diferente a la nefropatía IgA clásica. Es probable que el aumento de inmunocomplejos IgA circulantes en relación con una alteración de la inmunorregulación o de la inmunidad a nivel de mucosas, y por otro lado, el aumento de permeabilidad glomerular determinen el secuestro de IgA a nivel mesangial, siendo esto más un epifenómeno que un proceso patológico.

Por similares razones: defecto en la inmunidad mucosa, aumento de IC IgA circulantes y depósito secundario a nivel mesangial, se ha asociado síndrome de Sjögren y nefropatías IgA^{6,5}. Otras formas

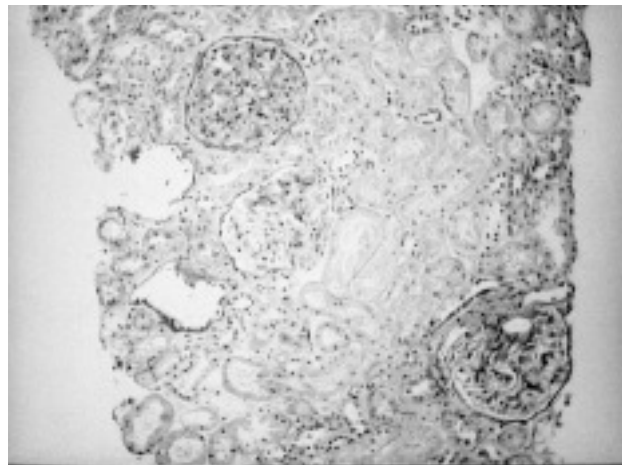


Fig. 3.—Inmunofluorescencia mostrando depósitos difusos de IgA.

de afectación glomerular dentro del síndrome de Sjögren son extraordinariamente infrecuentes^{1,3,4}.

Lo sorprendente en este caso es la concurrencia de las tres patologías, síndrome de Sjögren, enfermedad por cambios mínimos y nefropatía IgA. Es fácil pensar que una misma base patogénica sea responsable de la coexistencia de los tres cuadros. Probablemente una alteración de la inmunidad debida a agentes etiológicos que no pudimos descubrir fue la causa fundamental del cuadro clínico sistémico de nuestro paciente.

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune en cuya fisiopatología se han implicado múltiples factores: genéticos, virales, citoquinas y autoanticuerpos. Entre estos últimos los más característicos son los anti-Ro y anti-La (70-90% de los pacientes con síndrome de Sjögren y 35-40% de los pacientes con lupus¹⁵). En el caso que describimos

inicialmente también se encontraron elevados el FR, los ANA, el CA 19-9 y las transaminasas. El tratamiento inmunosupresor con esteroides consiguió la remisión clínica del síndrome nefrótico, la normalización de las transaminasas, el CA 19-9 y la negativización de ANA y FR, aunque los anticuerpos anti-Ro y anti-La se mantuvieron positivos y asociados a clínica de síndrome de Sjögren.

La elevación de ANA y FR se ha asociado de forma inespecífica a síndrome nefrótico, en un sólo caso se ha descrito elevación del CA 19-9 en el contexto de síndrome nefrótico¹⁶.

El CA 19-9 es marcador de varias neoplasias incluyendo adenocarcinomas de páncreas. Se han descrito en la literatura 3 casos de elevación de CA 19-9 y síndrome de Sjögren^{12,14}, indicando posible afectación pancreática pero sin proceso tumoral asociado. En nuestro paciente el aumento de transaminasas y autoanticuerpos fue parejo al del marcador tumoral, pudiendo ser sólo un reflejo de la alteración inmune que produjo el cuadro clínico completo.

BIBLIOGRAFÍA

- Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A: The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology (Oxford)* 28 (11): 1113-20, 1999.
- Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM: Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 79 (4): 241-9, 2000.
- Cortez MS, Sturgill BC, Bolton WK: Membranoproliferative glomerulonephritis with primary Sjögren's syndrome. *Am J Kidney Dis* 25 (4): 632-6, 1995.
- Dabadghao S, Aggarwal A, Arora P, Pandey R, Misra R: Glomerulonephritis leading to end stage renal disease in a patient with primary Sjögren syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 13 (4): 509-11, 1995.
- Andrassy K, Lichtenberg G, Rambaused M: Sicca syndrome in mesangial IgA glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 24 (2): 60-2, 1985.
- Davison AM, Stewart J, Cameron J, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E, Winearls C (eds.): IgA nephropathies Oxford textbook of nephrology, pp. 537-563 (Oxford University Press, Oxford, 1998).
- Cheng IK, Chan KW, Chan MK: Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis* 14 (5): 361-4, 1989.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM y cols.: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by de European Community. *Arthritis Rheum* 36: 340, 1993.
- García-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Muñoz FJ, Miret C, Espinosa G, Ingelmo M: Hepatitis C virus infection in «primary» Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 56 (3): 173-5, 1997.
- Vogel C, Wittenborg A, Reichart P: The involvement of the liver in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 501 (1): 26-9, 1980.
- Tisianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC y cols.: Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 11: 730, 1990.
- Safadi R, Ligumsky M, Goldin E, Ilan Y, Haviv YS, Nursair S: Increased serum CA 19-9 antibodies in Sjögren's syndrome. *Postgrad Med J* 74 (875): 543-4, 1998.
- Mustonen J, Pasternack A, Rantala A: The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 20: 172, 1983.
- Cantagrel A, Moulinier L, Beljio K, Duffaut M, Laroche M, Bon E, Mazieres B: Increase of CA 19-9 in dysimmune inflammatory rheumatism. A propos of 6 cases. *Rev Rhum Ed Fr* 61 (9): 599-606, 1994.
- Hanley JB, Alexander EL, Bias WB y cols.: Anti-Ro (SSA) and Anti-La (SSB) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 29: 196, 1986.
- Bauduffe J, Ramdani M, Beaufort P, Andreani H, Barrau JP, Duhamel O, Gislou J: Increase of CA 19-9 and nephrotic syndrome: a case. *Rev Med Interne* 16 (1): 75-6, 1995.