



CASOS CLÍNICOS

Síndrome nefrótico infantil por citomegalovirus

O. Berbel, F. Vera-Sempere*, J. Córdoba**, I. Zamora y J. Simón

Servicios de Nefrología Pediátrica. *Anatomía Patológica y **Microbiología. Hospital Universitario «La Fe». Valencia.

RESUMEN

Se presenta el caso de un varón que a los 5 meses de vida desarrolla un Síndrome Nefrótico clínico-bioquímico, con serología positiva a CMV IgG e IgM. En la biopsia renal, incremento de matriz mesangial, ligera hiper celularidad y estudio histoquímico con anticuerpo policlonal anti-CMV negativo. El estudio de amplificación genómica nested-PCR múltiple, positivo para CMV. El tratamiento corticoideo estándar fue ineficaz, lográndose la remisión permanente del Síndrome Nefrótico tras la terapéutica antivírica con ganciclovir.

Consideramos necesario descartar causa infecciosa ante todo Síndrome Nefrótico en el primer año de vida, dada la posibilidad de un tratamiento etiológico curativo

Palabras clave: **Síndrome nefrótico neonatal. Infección CMV.**

CYTOMEGALOVIRUS NEPHROTIC SYNDROME

SUMMARY

The case of a 5 months old infant with a nephrotic syndrome after neonatal cytomegalovirus infection is reported. Genomic amplification nested-PCR for CMV was positive in renal biopsy. Treatment with gancyclovir was effective to maintain nephrotic syndrome remission. We stresses the importance to discharge an infections cause of the nephrotic syndrome of newborns and infants due to the possibility on curative treatment.

Key words: **Nephrotic syndrome. Cytomegalovirus nephropathy.**

Recibido: 20-I-03.
Aceptado: 2-VII-2003.

Correspondencia: J. Simón
Unidad de Nefrología Pediátrica
Hospital Infantil «La Fe»
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico en el primer año de vida es un hecho infrecuente. Debe ser considerado como una entidad nosológica diferenciada del síndrome nefrótico clásico, establecido en la edad pediátrica entre los 2 y 6 años de edad. De forma convencional, estas formas de síndrome nefrótico de precoz aparición son calificadas como *congénitos* cuando se inician en los tres primeros meses de vida e *infantiles* si lo hacen antes del año¹.

Constituyen un grupo heterogéneo de procesos con distintas etiologías, substrato histológico, evolución y pronóstico¹. Así desde el punto de vista etiológico, pueden ser idiopáticos, secundarios a infecciones o asociados a síndromes malformativos. La importancia de un exacto diagnóstico etiológico reside en la posibilidad de una eficaz curación, mediante un tratamiento específico en los casos secundarios a infecciones. En este sentido presentamos un caso de síndrome nefrótico en un lactante de 5 meses de edad asociado a infección por citomegalovirus (CMV).

CASO CLÍNICO

Recién nacido a término, varón con peso al nacimiento de 3.380 g, hijo de padres sanos no consanguíneos con control gestacional normal. Serología practicada durante la gestación para toxoplasma y rubéola negativos; no realizada serología CMV. Ratio peso placenta-peso recién nacido de 0,19. No presenta patología perinatal, dándose de alta asintomático, con lactancia materna exclusiva y adecuada ganancia ponderal.

A los 5 meses de vida presenta edema generalizado, en el contexto de un cuadro de infección respiratoria superior y vómitos, objetivándose proteinuria en rango nefrótico (> 40 mg/kg/día) e hipoalbuminemia (0,69 g/dl), remitiéndose a nuestro hospital. A su ingreso, edema generalizado de predominio en miembros inferiores, sin otros datos clínicos de enfermedad sistémica. Hemograma: 12.000 leucocitos con 50% neutrófilos, 40% linfocitos, 10% monocitos, hemoglobina 14,6 g/dl, hematocrito 43%. Creatinina 0,2 mg/dl, albúmina 0,80 g/dl, proteinuria superior a 40 mg/m²/h. GOT 37 UI/L, GPT 25 UI/L, colesterol 305 mg/dl. Inmunoglobulinas, IgG 89,6 mg/dl, IgA 21,4 mg/dl, IgM 40 mg/dl, C3 y C4 normales, anticuerpos antinucleares negativos. Serología de CMV IgG e IgM positiva, sin realizarse de inicio cultivo de virus en sangre y orina; sífilis, herpes, toxoplasma, Epstein-Barr y varicela zoster negativas. Antígeno de superficie VHB, anticuerpos anti-VHC y

VIH negativos. Ecografía reno-vesical, radiografía de tórax y cráneo normales, fondo de ojo normal. En la madre la serología (ELISA) CMV-IgG positiva y CMV-IgM negativa.

Se realiza biopsia renal que muestra 28 glomérulos por sección. La arquitectura general del parénquima aparece preservada, observándose de forma difusa un cuadro glomerular caracterizado por un moderado incremento de la matriz mesangial, sin signos de esclerosis, y ligera hiper celularidad mesangial grado ++/+++ —4-5 núcleos celulares por tallo mesangial—. Las paredes capilares muestran membranas basales de grosor y apariencia normal en la tinción de Ag-metenamina. Las estructuras tubulares y el espacio intersticial renal no presentan alteraciones morfológicas ni signos de actividad inflamatoria tubulointersticial (fig. 1). En microscópica óptica no se observan cuerpos de inclusión ni rasgos citomegálicos a ningún nivel; el estudio inmunohistoquímico con anticuerpo policlonal anti-CMV fue negativo. Las técnicas de inmunofluorescencia muestran depósitos mesangiales difusos de IgM ++, emitiéndose finalmente un diagnóstico de cambios compatibles con nefropatía mesangial IgM. A partir del material biopsico se realizó extracción de DNA genómico; mediante estudio de amplificación mediante una nested-PCR múltiple para herpes virus (Radar Real kit RO405), en el gel de electroforesis se observa una banda de amplificación de 78 pb correspondiente a CMV (fig. 2).

Previamente al estudio de ampliación genómica se había iniciado tratamiento con prednisona a 60 mg/m²/día durante 4 semanas, obteniéndose disminución de la proteinuria, que sin embargo vuelve a

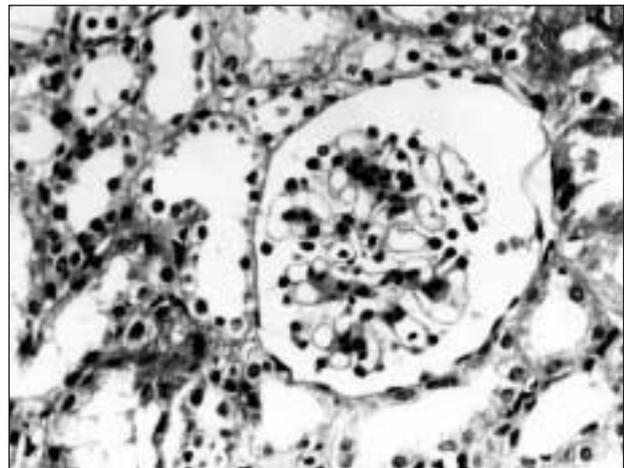


Fig. 1.—Imagen histológica de la biopsia renal. Glomérulo con muy ligera hiper celularidad mesangial y leve incremento de matriz (HE, x 300).

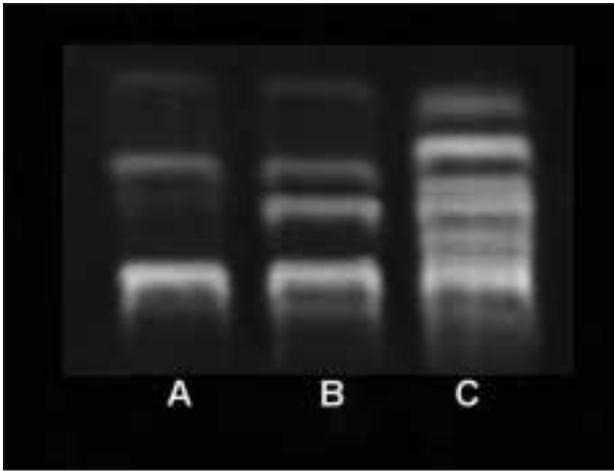


Fig. 2.—Gel de electroforesis que muestra los productos de amplificación tras realizar PCR anidada múltiple para virus herpes humanos. Banda de amplificación de 78 pb correspondiente a CMV. Línea A: control negativo; línea B: control positivo para CMV; línea C: marcador de peso molecular.

rango nefrótico ante corticoterapia en días alternos. En este momento, y ya con los nuevos datos serológicos y la detección del DNA del CMV en la biopsia renal, pese a la ausencia de otros signos clínicos de enfermedad por CMV, se suspende la corticoterapia y se inicia tratamiento con ganciclovir oral - 10 mg/kg/día - durante doce semanas. La respuesta clínica es progresiva, con desaparición de la proteinuria y normalización de la albúmina tras cuatro semanas de tratamiento, y sin efectos secundarios de la medicación. La serología CMV-IgM se negativiza.

Tras 17 meses de supresión del tratamiento antivírico el paciente se encuentra asintomático, sin recidiva de su enfermedad.

DISCUSIÓN

El síndrome nefrótico de inicio en los primeros 12 meses de vida es infrecuente, diferenciándose claramente del síndrome nefrótico clásico de aparición más tardía¹. Exceptuando los pacientes receptores de trasplante renal, la afectación renal ha sido raramente asociada a infección por CMV. Dentro del síndrome nefrótico congénito o infantil, la infección por CMV constituye un grupo etiológico definido y aunque los casos descritos son escasos²⁻⁶, su importan-

cia radica en la posibilidad de un tratamiento etiológico curativo, en contraposición al mal pronóstico del síndrome nefrótico durante el primer año de vida.

Los hallazgos anatomopatológicos ponen de manifiesto un incremento de la matriz mesangial con hiper celularidad y sin afectación de membrana basal, similares a los descritos por otros autores en síndrome nefrótico asociado a infección por CMV². En nuestro paciente, la sospecha diagnóstica se realizó sobre la base de los datos clínicos y serológicos, con incremento del título de IgM sérica para CMV. La confirmación se realizó con la detección del DNA del CMV en el tejido renal obtenido en la biopsia. Destacamos por el contrario la negatividad del estudio inmunohistoquímico, ya referido por otros autores.

El tratamiento con ganciclovir constituye la terapéutica específica de elección, si bien se refieren algunos casos con resultados dispares y efectos secundarios importantes⁴. En nuestro caso indujo la resolución permanente del cuadro sin objetivarse efectos secundarios de su administración.

Por todo lo comentado anteriormente y pese a lo infrecuente de esta etiología es necesaria contemplarla en todo síndrome nefrótico de aparición precoz, dada la posibilidad de un tratamiento etiológico curativo. La detección del DNA del virus en el tejido renal es la prueba confirmativa del diagnóstico clínico-analítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holmberg C, Jalanko H, Tryggvason K, Rapola J: Congenital nephrotic syndrome. En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. *Pediatric Nephrology*, 4ª ed, Lippincott Williams & Wilkins, 765-777. Baltimore, Maryland 1999.
2. Giani M, Edefonti A, Damiani B, Marra G, Colombo G, Banfi G, Rivolta E, Strom EH, Mihatsih M: Nephrotic syndrome in a mother and her infant: relationship with cytomegalovirus infection. *Pediatr Nephrol* 10: 73-75, 1996.
3. Batsky DL, Roy S, Gaber LW: Congenital nephrosis and neonatal cytomegalovirus infection: a clinical association. *Pediatr Nephrol* 7: 741-743, 1993.
4. Evans DGR, Lyon AJ: Fatal congenital cytomegalovirus infection acquired by an intra-uterine transfusion. *Eur J Pediatr* 150: 780-782, 1991.
5. Dandge VP, Dharnidharka VR, Dalwai W, Kandalkar BN, Agrawal M, Phatak AM: Congenital mesangioproliferative nephrotic syndrome associated with cytomegalovirus infection. *Indian Pediatr* 30: 665-667, 1993.
6. Beneck D, Greco MA, Feiner HD: Glomerulonephritis in congenital cytomegalic inclusion disease. *Hum Pathol* 17: 1054-1059, 1986.