



CASOS CLÍNICOS

Asociación de glomerulonefritis membranosa y Enfermedad de Crohn

C. Díaz Rodríguez*, E. Granja, E. Vázquez Martul**, F. Sacristán**, A. Moreno Fernández, C. González Rivero, D. del Río Romero y J. C. Trinidad

*Servicio de Nefrología. Servicio de Medicina Interna. F. P. Hospital «Virxe da Xunqueira». Cée (A Coruña). **Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña.

RESUMEN

Describimos el caso de un paciente varón de 37 años diagnosticado de Enfermedad de Crohn (EC), en tratamiento con Mesalazina (5-ASA). Nueve años después del diagnóstico se realiza biopsia renal por presentar proteinuria ligera, siendo el resultado anatomopatológico compatible con glomerulonefritis membranosa (GNM). Revisando la bibliografía se han descrito anteriormente dos casos de GNM asociada con enfermedad inflamatoria intestinal (EII): uno asociado con colitis ulcerosa (CU) y otro con EC en un paciente de 12 años. Nuestro caso, por tanto, sería el segundo con GNM asociada con EC y el primero en un paciente de edad adulta.

Palabras clave: **Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Glomerulonefritis membranosa.**

ASSOCIATION BETWEEN MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS AND CROHN'S DISEASE

SUMMARY

We report the case of a 37 year old man who suffered from Crohn's Disease (CD), and was receiving treatment with mesalazine (5-ASA). Nine years after the diagnosis, because of detecting a slight proteinuria, a renal biopsy is made, being the anatomopathologic result compatible with membranous glomerulonephritis (MGN). Checking previous literature we have only found two cases reported of MGN in coincidence with Inflammatory Bowel Disease (IBD), one in association with Ulcerative Colitis and the other with Crohn's Disease in a 12 years old boy. This is, therefore, the second case presenting MGN associated with CD and the first in an adult patient.

Key words: **Inflammatory Bowel Disease. Crohn's Disease. Membranous Glomerulonephritis.**

Recibido: 12-IX-2003.

En versión definitiva: 28-XII-2003.

Aceptado: 3-I-2004.

Correspondencia: Dr. C. Díaz Rodríguez
Servicio de Nefrología
F. P. H. Virxe da Xunqueira
Paseo Marítimo, s/n
Cee 15270 (A Coruña)
E-mail: candido.diaz.rodriguez@sergas.es

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmune es uno de los principales factores implicados en la patogenia de la EII: colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn. En la bibliografía se recogen numerosos casos de enfermedad renal asociada con EII, que incluyen desde nefritis intersticial hasta amiloidosis y glomerulonefritis por inmunocomplejos¹. A pesar de que la GNM es una glomerulopatía mediada por inmunocomplejos frecuentemente asociada con diversos trastornos sistémicos, hasta la actualidad sólo se han descrito dos casos de GNM asociada con EII: uno en el contexto de CU² y otro en un paciente de 12 años con EC³.

Presentamos el segundo caso de la literatura, y el primero en edad adulta, de GNM en un paciente diagnosticado de EC. Se discuten los aspectos epidemiológicos de las complicaciones renales y el significado de la proteinuria en la EII, así como los posibles mecanismos patogénicos de la asociación con GNM.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 37 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos de interés, diagnosticado de Enfermedad de Crohn hace aproximadamente 9 años mediante tránsito gastrointestinal. Desde el inicio, aunque de manera intermitente con suspensión durante los períodos de mejoría sintomática, recibió tratamiento de mantenimiento con mesalazina y esteroides en períodos de reagudización. Estando asintomático y sin datos destacables en la exploración física se detecta proteinuria en un análisis realizado de rutina.

En los estudios complementarios destacan: hemograma, coagulación, proteinograma y bioquímica: normales; VSG: 6/19 mm; PCR: 0,7 mg/dL; sedimento urinario: cristales de oxalato cálcico; proteinuria: 1 g/24 horas; creatinina plasmática 0,7 mg/dl y aclaramiento de creatinina: 151 ml/min; hormonas tiroideas: normales; dosificación de inmunoglobulinas y complemento: normales; proteinuria de Bence-Jones, crioglobulinas, factor reumatoide, y ANA: negativos; x-ANCA, p-ANCA y c-ANCA: negativos (método de determinación por inmunofluorescencia); serología de VIH, VHB y VHC: negativa; marcadores tumorales (enolasa, Ca 19,9, Ca 125, CEA, PSA, alfafetoproteína): normales y ecografía abdominal: sin alteraciones y con riñones de tamaño, forma, contorno y ecoestructura normal, sin evidencia de lesiones focales ni dilatación del sistema excretor. Ante la persistencia de proteinuria en rango no nefrótico y la ausencia de otros datos clínico-

analíticos se realizó biopsia renal y se instauró tratamiento con IECA.

En el cilindro de microscopia óptica se observaron 4 glomerulos que presentaban aspecto hipertrófico y un ligero engrosamiento de la membrana basal de las asas capilares. No se evidenció proliferación celular extracapilar ni endocapilar. Con tinción de plata no se veían «spikes». En el intersticio había una leve fibrosis intersticial y en los túbulos, leve engrosamiento de la membrana basal tubular. A nivel arterial, la capa muscular presentaba signos de arteriosclerosis y moderada fibrosis de la íntima con leve reducción del calibre de la luz. La inmunofluorescencia reveló depósitos de IgG difusos y generalizados tipo granular fino, en relación con la membrana basal de las asas capilares glomerulares; mínimos depósitos granulares de IgA e IgM dispersos a nivel glomerular, preferentemente en situación periférica en relación con paredes capilares; depósitos de C3 en arteriolas; depósitos de fibrinógeno en la íntima de alguna arteriola y depósitos para las cadenas ligeras kappa y lambda de las inmunoglobulinas, de mínima intensidad, con patrón de tinción granular y

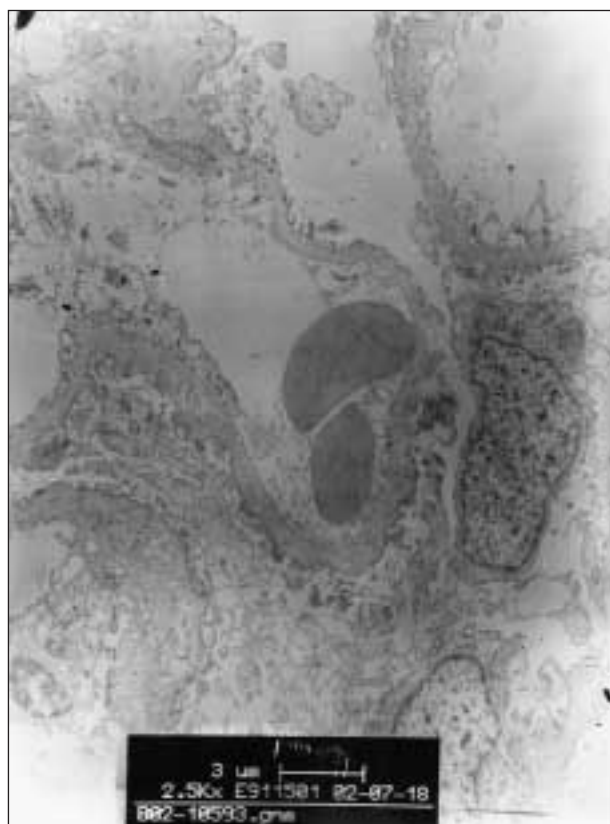


Fig. 1.—Depósitos electrodensos epimembranosos, presentes en diferentes localizaciones de la membrana basal.

con una distribución idéntica a los depósitos de IgG. No había depósitos para cadenas ligeras en las membranas basales extraglomerulares. El estudio ultraestructural mostraba depósitos electrodensos (fig. 1) subepiteliales presentes en todas las asas capilares de los glomérulos estudiados, existiendo también espiculación intentando englobar dichos depósitos. Se veían áreas de rarefacción a nivel de membranas basales de los capilares glomerulares. En el mesangio no se evidenciaron depósitos. El estudio ultraestructural no mostró depósitos fibrilares compatibles con amiloide. Con estos hallazgos el diagnóstico final fue de glomerulonefritis membranosa.

En la evolución del paciente destaca una reducción de la proteinuria hasta 0,25 g/24 horas transcurridos 6 meses de tratamiento con enalapril a dosis de 10 mg al día.

DISCUSIÓN

La nefrolitiasis con una incidencia del 8-19%⁴ y la miloidosis del 0,52-29% según las diferentes series^{4,5}, son las complicaciones renales más frecuentemente asociadas con la EII, siendo menos frecuente la coexistencia con glomerulonefritis⁶ y con nefritis túbulo-intersticial relacionada con el tratamiento⁷. En la revisión bibliográfica llevada a cabo por Gilbert y cols.⁶ se describe la coexistencia de EII con diferentes patrones histológicos de glomerulonefritis en 13 pacientes.

La aparición de proteinuria en los pacientes con EII puede ser una manifestación extra-intestinal de la enfermedad o el resultado de un efecto adverso del tratamiento, especialmente de los aminosalicilatos (5-ASA)^{8,9}. Herrlinger y cols.¹⁰ en una serie de 95 enfermos diagnosticados de EII (51 con EC y 44 con CU), detectaron proteinuria de origen tubular (determinada por la presencia en orina de alfa 1-microglobulina) en 48 pacientes (20 con EC y 28 con CU) y proteinuria de origen glomerular (presencia en orina de albúmina o inmunoglobulinas) en sólo 6 pacientes (4 con EC y 2 con CU), estando la proteinuria de origen tubular relacionada con la actividad de la enfermedad, concluyendo que la proteinuria de origen tubular acontece en la mayoría de los enfermos con EII, siendo un marcador de la actividad de la enfermedad más que del daño por el tratamiento con 5-ASA.

En este sentido, Mahmud y cols.¹¹ en una serie de 95 pacientes con EII detectaron microalbuminuria en el 100% de los enfermos, siendo significativamente superior en los enfermos en fase de actividad en comparación con aquellos en remisión. En base a este hallazgo, también establecen la microalbumi-

nuria como marcador de inflamación y actividad en los pacientes con EII y no como el resultado de afectación glomerular o de daño tubular inducido por el tratamiento. Esta relación entre microalbuminuria y actividad de la enfermedad permite a los autores postular un mecanismo vascular como responsable patogénico de la presencia de microalbuminuria en la EII. La microalbuminuria sería el resultado del aumento de la permeabilidad de la microcirculación renal o de la pérdida de glicosaminoglicanos de la membrana basal glomerular en respuesta al incremento de citoquinas liberadas (interleukina 1, interleukina 6, factor de necrosis tumoral α) por leucocitos y fibroblastos intestinales, los cuales serían activados como consecuencia del daño tisular local.

La asociación de EII y glomerulonefritis es infrecuente y hasta el momento actual sólo se habían comunicado dos casos de GNM. Nuestro paciente es el tercer caso descrito de GNM y EII, el segundo en el contexto de EC y el primero en edad adulta. En el estudio retrospectivo que Gilbert y cols.⁶ llevan a cabo, detectan 13 pacientes con EII y glomerulopatía, sin encontrar ningún caso de GNM al excluir un paciente con CU y cáncer de colon concurrente. Casella y cols. describen un caso de GNM asociada con CU y enfermedad celíaca en el contexto de alteraciones de la coagulación y trombosis venosa¹².

El mecanismo patogénico responsable del daño glomerular en la EII aún es desconocido. La liberación de antígenos locales debido a la inflamación intestinal y la consecuente formación de anticuerpos e inmunocomplejos podrían inducir daño glomerular, habiéndose detectado anticuerpos anticolon, activación del complemento e inmunocomplejos circulantes en pacientes con EII⁶. También se ha descrito en estos enfermos un defecto en la respuesta inmune humoral con un incremento en la concentración sérica de inmunoglobulinas, aunque no se ha podido confirmar la relación entre las manifestaciones extraintestinales y la presencia de inmunocomplejos circulantes ni con antígenos o anticuerpos específicos¹³. Experimentalmente se ha podido comprobar cómo la inoculación de tejido gastrointestinal de pacientes con EC induce daño glomerular mediado por inmunocomplejos¹⁴.

En resumen, la incidencia de microalbuminuria y proteinuria en la EII es elevada, su origen es mayoritariamente tubular, constituyéndose como marcadores de inflamación y actividad de la enfermedad, más que de afectación glomerular o de daño tubular inducido por fármacos. La asociación de EII y glomerulonefritis es rara con escasa representatividad de la GNM. La coexistencia de ambas patologías puede sugerir una base patogénica común mediada por inmunocomplejos, aunque no se puede

descartar una asociación casual dada su excepcionalidad y la ausencia de mecanismos patogénicos claramente establecidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCallum D, Smith L, Harley F, Yiu V: IgA nephropathy and thin basement membrane disease in association with Crohn disease. *Pediatr Nephrol* 11: 637-640, 1997.
2. Dhiman RK, Poddar U, Sharma BC, Arora P, Saraswat VA, Pandey R, Naik SR: Membranous glomerulonephritis in association with ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 17: 62, 1998.
3. O'Loughlin EV, Robson L, Scott B, Alexander F, Gall DG: Membranous glomerulonephritis in a patient with Crohn's disease of the small bowel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4: 135-139, 1985.
4. Banner MP: Genitourinary complications of inflammatory bowel disease. *Radiologic Clinics of North America* 25: 199-209, 1987.
5. Greenstein AJ, Sachar DB, Nannan Panday AK, Dikman SH, Myers S, Heimann T, Gumaste V, Werther JL, Janowitz HD: Amyloidosis and inflammatory bowel disease, a 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 71: 261-270, 1992.
6. Wilcox GM, Aretz HT, Roy MA, Roche JK: Glomerulonephritis associated with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 98: 786-791, 1990.
7. Corrigan G, Stevens PE: Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 1-6, 2000.
8. Thuluvath PJ, Ninkovic M, Calam J, Anderson M: Mesalazine induced interstitial nephritis. *Gut* 35: 1493-1496, 1994.
9. Margetts PJ, Churchill DN, Alexopoulou I: Interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease treated with mesalamina. *J Clin Gastroenterol* 32: 176-189, 2001.
10. Herrlinger KR, Noftz MK, Fellermann K, Schmidt K, Steinhoff J, Stange EF: Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther* 15: 363-369, 2001.
11. Mahmud N, Stinson J, O'Connell MA, Mantle TJ, Keeling PWN, Feely J, Weir DG, Kelleher D: Microalbuminuria in inflammatory bowel disease. *Gut* 35: 1599-1604, 1994.
12. Casella G, Perego D, Baldini V, Monti C, Crippa S, Buda CA: A rare association between ulcerative colitis (UC), celiac disease (CD), membranous glomerulonephritis, leg venous thrombosis, and heterozygosity for factor V Leiden. *J Gastroenterol* 37: 761-762, 2002.
13. Peeters AJ, Warmold A, Van den Wall Bake L, Daha MR, Breedveld FC: Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes. *Annals of the Rheumatic Diseases* 49: 638-640, 1990.
14. Molina Pérez M, González Reimers E, Santolaria Fernández F, Maceira Cruz B, Ravina Cabrera M: Rapidly Progressive Glomerulonephritis and inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 38: 1006-1007, 1995.