



# *Síndrome nefrótico corticosensible en la enfermedad de Berger*

R. M. García Camín, A. Cabezas, F. Calero y J. A. Ballarín

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona. España.

## RESUMEN

*Varón de 46 años, fumador de 1/2 paq/día y enol de 80 g/d sin otros antecedentes de interés, que es remitido a nuestro servicio en el año 1988 para estudio de síndrome nefrótico, presentando función renal normal, sin microhematuria ni hipertensión arterial. Destacaba albúmina plasmática de 10 g/l y proteinuria de 22 g/d. Se realiza una primera biopsia renal que es orientada como enfermedad por cambios mínimos, iniciándose tratamiento con corticoides, con desaparición de la clínica y normalización de la proteinuria. Posteriormente presenta 4 nuevos brotes todos ellos corticosensibles. En 1992 coincidiendo con el cuarto brote y la presencia de insuficiencia renal leve se realiza la segunda biopsia renal, orientándose esta vez como nefropatía IgA. Se trata con corticoides y ciclofosfamida, normalizando función renal y disminuyendo la proteinuria hasta 2 g/d. Permanece estable hasta 1996 en que presenta quinto brote, nuevamente con insuficiencia renal leve y proteinuria de rango nefrótico. Se practica tercera biopsia renal, que confirma la presencia de una nefropatía IgA, pero esta vez con signos de progresión histológica de la enfermedad. Posteriormente en 3 años presentó cinco nuevos brotes, todos ellos corticosensibles, con disminución de proteinuria aunque sin normalización de función renal. En el año 2000, coincidiendo con el décimo brote de síndrome nefrótico se decidió añadir ciclosporina al tratamiento con corticoides, consiguiéndose la estabilización del paciente sin nuevos brotes hasta la actualidad.*

Palabras clave: **Nefropatía IgA. Síndrome nefrótico corticosensible. Progresión histológica.**

## STEROID-RESPONSIVE NEPHROTIC SYNDROME IN IGA NEPHROPATHY

### SUMMARY

*A 46 year old male, smoker of half a packet a day and an alcohol intake of 80 grammes a day, with an unremarkable medical history, was referred to our service in the year 1988 for a study of nephrotic syndrome. He presented normal renal function, without either microhematury nor hypertension. In blood analysis an albuminemia of 10 g/l and proteinuria of 22 g/d was observed. A first renal*

*biopsy was carried out which indicated minimal change disease. Steroid treatment was started, as a result the nephrotic syndrome disappeared and the blood analysis normalized.*

*Later he had 4 new outbreaks, all of them steroid-responsive.*

*In 1992 a second renal biopsy was performed after the fourth outbreak and the presence of mild renal failure, that this time indicated a IgA nephropaty. Steroid treatment was tried again, and this time cyclophosphamide was added to try to reduce steroid doses. This result in normalization of renal function and decrease of proteinuria to 2 g/d.*

*The pacient remained stable until 1996 when the fith outbreak occurred, again with mild renal failure and proteinuria in nephrotic range. Therefore a third renal biopsy was performed, that confirmed the presence of IgA nephropaty, but now with signs of histological progression of the disease.*

*Following this, he presented five outbreaks in 3 years, all of them steroid-responsive, with decrease of proteinuria although without renal function normalization.*

*In the year 2000, at his tenth outbreak of nephrotic syndrome it was decided to add cyclosporine to the steroid treatment, achieving the stability of the patient, without further outbreaks until now, with proteinuria of 1.6 g/d and C. creat. 59 ml/min.*

**Key words: IgA Nephropaty. Nephrotic sindrome. Cyclosporin.**

## INTRODUCCIÓN

Los hallazgos clínicos más frecuentes en la nefropatía IgA, son las alteraciones urinarias (> 50%) en forma de hematuria y proteinuria. Un pequeño porcentaje de pacientes (7-10%) presentan síndrome nefrótico asociado generalmente a deterioro de función renal, pobre respuesta al tratamiento con esteroides y recidivas frecuentes.

Nosotros presentamos el caso de un paciente afecto de nefropatía IgA y síndrome nefrótico recidivante corticosensible, similar a una nefropatía por cambios mínimos, con insuficiencia renal crónica y 3 biopsias que muestran la progresión histológica de la enfermedad.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 46 años, ex fumador y enol de 80 g/d. Presentó en enero de 1988 edema de extremidades inferiores y proteinuria masiva, siendo remitido a nuestro servicio para estudio.

A su ingreso presentaba anasarca y tensión arterial de 120/80, la ecografía mostraba riñones de tamaño y estructura normal. En analítica de orina se apreciaba: proteinuria de 22 g/d y en sangre albúmina de 10 g/l y creatinina de 1,1 mg%.

Se practicó biopsia renal, que contenía 8 glomérulos, todos ellos normales, intersticio, túbulos

y vasos sin alteraciones (subclase I según la clasificación de Haas de la nefropatía IgA). No se realizó inmunofluorescencia por escasez de material.

El paciente se trató con prednisona 1 mg/kg/d durante 8 semanas y dosis decrecientes hasta 4 meses, con descenso de la proteinuria a < 0,3 g/d.

Posteriormente, en su evolución presentó 10 recaídas de síndrome nefrótico en 12 años, todas ellas corticosensibles.

En mayo de 1992 durante la cuarta recaída, con cifras de creatinina de 180 umol/l y proteinuria de 34 g/d, se decidió realizar la segunda biopsia renal. la microscopía óptica mostró 8 glomérulos (4 con proliferación mesangial segmentaria y focal y 4 normales), vasos intersticiales normales y pequeña área de atrofia tubular, fibrosis e infiltrado mononuclear en intersticio. El diagnóstico fue de glomerulonefritis proliferativa focal, subclase III de Haas. La inmunofluorescencia mostraba depósitos granulares de IgA en mesangio.

Fue tratado con prednisona (1 mg/kg/d) y debido al elevado número de recaídas y los problemas secundarios al tratamiento con corticoides que presentaba el paciente (diabetes y osteoporosis) se decidió añadir tratamiento con ciclofosfamida (2 mg/kg/d) durante 8 semanas, consiguiéndose la normalización de la función renal y disminución de la proteinuria a 2 g/d, permaneciendo el paciente estable durante 4 años.

La tercera biopsia se realizó en enero de 1996 durante el quinto brote (proteinuria de 9 g/d y creatinina de 150  $\mu\text{mol/l}$ ): la microscopía óptica mostró hiper celularidad global e incremento mesangial, con vasos, túbulos e intersticio normales. Nuestro diagnóstico fue el de glomerulonefritis proliferativa difusa, subclase IV de Haas. La inmunofluorescencia mostró depósitos de IgA, IgM y C3 en mesangio.

El paciente fue tratado nuevamente con prednisona 1 mg/kg/d durante 8 semanas y dosis decrecientes hasta 4 meses.

Posteriormente presentó 5 nuevos brotes de síndrome nefrótico en 3 años, siempre corticosensibles.

En marzo del año 2000, coincidiendo con el décimo brote, se introdujo tratamiento con ciclosporina (2,5 mg/kg/d) además de prednisona (1 mg/kg/d) durante 2 meses y posterior tratamiento de mantenimiento con ciclosporina e IECAS, consiguiéndose descenso de proteinuria hasta 1,6 g/d con aclaración de creatinina de 59 ml/min, sin nuevas recaídas hasta la actualidad.

## DISCUSIÓN

Como ya se ha descrito, el síndrome nefrótico es una forma de presentación poco común en la nefropatía IgA (< 10%) y de aparición tardía en la evolución de la enfermedad. Se asocia principalmente con esclerosis e hialinosis segmentaria y focal y es un indicador de progresión hacia insuficiencia renal crónica<sup>1,2</sup>. La asociación de nefropatía IgA y síndrome nefrótico corticosensible no es frecuente.

No existen guías claras sobre el tratamiento de la nefropatía IgA, siendo el tratamiento con corticoides muy controvertido. Usando prednisolona a días alternos durante 2-4 años, en un estudio controlado, Waldo y cols.<sup>3</sup> demostraron la desaparición de la proteinuria, preservación de la función renal y estabilidad en la histología glomerular, en las biopsias de seguimiento. Lai y cols.<sup>4</sup> sugieren que los corticoides son beneficiosos para un pequeño grupo de pacientes que presentan síndrome nefrótico y pocos cambios en la histología glomerular. Posteriormente, Kobayasashi y cols.<sup>5</sup> en 1986, con una serie de 43 pacientes llega a la conclusión de que los corticoides pueden ser beneficiosos si se inician en etapas tempranas de la enfermedad, Pozzi C y cols.<sup>6</sup> en 1999, realiza un estudio controlado y randomizado sobre 86 pacientes llegando a la misma conclusión y advierte que el aumento en la proteinuria es un indicador de la necesidad de iniciar una nueva tanda de corticoides. Finalmente Schena y cols.<sup>7</sup> en el año 2001, lleva a cabo un meta-análisis sobre tratamiento con corticoides y llegando a la conclusión

de que en los pacientes con proteinuria mayor de 2 g/d, existe una reducción significativa pero no completa de la proteinuria.

La progresión de las lesiones histológicas en la nefropatía IgA no es bien conocida. En un estudio prospectivo Alamartine y cols., en 1990<sup>8</sup> realizó una segunda biopsia renal en 73 pacientes con IgA, 5 años después de la primera biopsia diagnóstica, encontrando un aumento significativo del daño glomerular, tubular, intersticial y vascular. En 1997 Haas y cols.<sup>9</sup>, realizó un estudio clinicopatológico de 244 casos, clasificando la nefropatía IgA en 5 subclases diferentes según su tipo histológico. En nuestro paciente podemos apreciar 3 subclases diferentes de Haas (I, III y IV) en cada una de las biopsias efectuadas.

En las tres biopsias renales realizadas no hemos observado desaparición de los depósitos mesangiales de IgA y sí una progresión de las lesiones asociada a la aparición de una insuficiencia renal moderada. El hecho de que en la primera biopsia los glomérulos fuesen normales, cuando su forma de presentación fue un síndrome nefrótico y posteriormente todas las recaídas fueran corticosensibles, hace pensar que el paciente presentaba una enfermedad por cambios mínimos.

Por otro lado, la progresión de las lesiones glomerulares hasta proliferación mesangial difusa y la posterior aparición y persistencia de depósitos de IgA mesangiales, sugieren que se sobreañadió una nefropatía por IgA.

Si la proteinuria inicial (22 g/d) se hubiese debido a una nefropatía IgA, esperaríamos encontrar una primera biopsia con lesiones proliferativas severas, como describió Haas y cols., en 1997<sup>9</sup> y escasa respuesta a esteroides. Sin embargo, la microscopía óptica de la biopsia fue normal y el paciente respondió a prednisona, presentación característica de la enfermedad por cambios mínimos.

En 1985 George Wu y cols.<sup>10</sup>, Rambausek y cols. en 1987<sup>11</sup> y Ignatius KP y cols. en 1989<sup>12</sup> describieron casos de pacientes con nefropatía IgA y síndrome nefrótico que respondía a corticoides. En la serie de Ignatius KP y cols.<sup>12</sup> apreciaron en biopsias renales repetidas, que tras el tratamiento con corticoides desaparecían los depósitos de IgA, lo cual les orientó a pensar que pudieran ser depósitos ocasionales de IgA mesangial, coincidiendo con estímulos antigénicos que desencadenaban el síndrome nefrótico. En nuestro caso los depósitos de IgA han sido persistentes.

Probablemente nuestro paciente presentaba dos enfermedades asociadas, una enfermedad de cambios mínimos con 10 recaídas corticosensibles en 12 años y una nefropatía IgA con progresión hacia insuficiencia renal crónica moderada.

En tal caso, si es cierto que se trata de dos enfermedades diferentes que coinciden en un mismo paciente, en vez de ser fases evolutivas de un mismo proceso, es posible que estas dos enfermedades compartan algún eslabón común alterado en la cadena inmunológica<sup>12</sup>.

De todos modos consideramos importante identificar y diferenciar a estos pacientes entre los pacientes afectos por nefropatía IgA, ya que en este caso pueden beneficiarse del tratamiento con corticoides y su pronóstico es más favorable que en los primeros<sup>12</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Emancipator S: IgA Nephropathy: morphologic expresión and patogénesis. *Am J Kidney Dis* 23: 451-462, 1994.
2. Kincaid-Smith P: Treatment of mesangial inmunoglobulin a glomerulonephritis. *Semin Nephrol* 19: 166-172, 1999.
3. Waldo F, Alexander R, Wyatt R: Alternate-day prednisone therapy in children with IgA nephropaty.
4. Lai K, Lai F, Ho C, Chan K: corticoid therapy in IgA nephropathy with nephrotic síndrome: a long term controlled trial: *Clin Nephrol* 26: 174-180, 1986.
5. Kobayashi Y, Fujii Y, Tateno S: Steroid therapy in IgA nephropathy: a prospective pilot study in moderate proteinuric cases. *Quarterly Journal of Medicine* 61 (234): 935-943, 1986 Oct.
6. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F: Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 353 (9156): 883-887, 1999, Mar 13.
7. Schena,FP, D'Altri, C, Cerullo G y cols.: ACE gene polymorphism and IgA nephropathy: an ethnically homogeneous study and a meta-analysis. *Kidney Int* 60: 732, 2001.
8. Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC: Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. *Clin Nephrol* 34: 45-51, 1990.
9. Hass M: histological subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 29: 829-842, 1997.
10. George Wu MD, Allan Katz MD: spontaneous remission of nephrotic syndrome in IgA glomerular disease. *Am J Kidney Dis* Vol VI. nº 2: 96-99, 1985.
11. Rambašek M, Waldherr R, Rauterberg W: Mesangial IgA nephropaty an idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron* 47: 190-193, 1987.
12. Ignatius KP, Cheng PhD, FRACP, Kwok-Wah Chan: Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission.