

5. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg* 2010;65:91-7.
6. Iannuzzi M, Siconolfi P, D'Angelillo A, Capuano M, Tufano L, Macri M. A postpartum hemolytic-uremic-like-syndrome in a patient with pre-eclampsia: description of a clinical case. *Transfus Apher Sci* 2006;34:11-4.
7. Karam JS, Pitirangon P, Wheat H, Stefanick B, Venuto RC. Postpartum hemolytic uremic syndrome in a patient with preexisting hypertension and resolving preeclampsia. *Clin Nephrol* 2007;68:38-41.
8. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102:60-8.
9. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859-67.
10. Primhak RA, Taitz LS, Variend S, Webb DH, Cser A. Necrosis of the pancreas in the haemolytic uraemic syndrome. *J Clin Pathol* 1984;37:655-8.
11. Sturm V, Menke MN, Landau K, Laube GF, Neuhaus TJ. Ocular involvement in paediatric haemolytic uraemic syndrome. *Acta Ophthalmol* 2010;88:804-7.
12. Lampinen K, Peltonen S, Pettilä V, Kaaja R. Treatment of postpartum thrombotic microangiopathy with plasma exchange using cryosupernatant as replacement. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:175-9.
13. Mocan H, Mocan MZ. Postpartum hemolytic uremic syndrome with a more severe liver involvement. *Clin Nephrol* 1998;49:319-20.
14. Matsumae T, Takebayashi S, Naito S. The clinico-pathological characteristics and outcome in hemolytic-uremic syndrome of adults. *Clin Nephrol* 1996;45:153-62.

## Guang-Yu Zhou

Department of Nephrology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin Province (China)

### Correspondencia: Guang Yu Zhou

Department of Nephrology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, No.126, Xiantai Street, 130033, Changchun, Jilin Province, China.  
guangyu8@yahoo.com.cn  
zhougy@jlu.edu.cn

## Colangitis esclerosante primaria y nefropatía intersticial: ¿una asociación emergente?

*Nefrología* 2012;32(3):410-2

doi:10.3265/Nefrología.pre2012.Jan.11305

### Sr. Director:

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica crónica, caracterizada por inflamación y fibrosis de los conductos biliares intra y extrahepáticos, que afecta fundamentalmente a varones de edad media<sup>1,2</sup>. Puede presentarse de forma aislada o en asociación con enfermedad inflamatoria intestinal. Su mecanismo etiopatogénico es desconocido, aunque evidencias crecientes apuntan a factores genéticos e inmunológicos como los responsables de su etiopatogenia<sup>1</sup>.

La asociación de nefropatía intersticial en pacientes con enfermedad hepática colestásica crónica se ha descrito en la literatura en los años noventa en población pediátrica y se sugería que esta asociación podría representar un nuevo síndrome<sup>3,4</sup>.

Recientemente se ha propuesto la existencia de una nueva entidad denominada «enfermedad esclerosante relacionada con la IgG4»<sup>5,6</sup>.

Publicamos el caso de una mujer con el diagnóstico de CEP que presentó una nefropatía intersticial severa.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años de edad remitida a la consulta de Nefrología por creatinina plasmática de 2,4 mg/dl. Entre sus antecedentes personales destacaban diversas intervenciones quirúrgicas: (menisco en 1985; timoma con anatomía patológica benigna en 1999; pólipos nasosinusales hacía más de 20 años y en 2008; varices en 2006; cistocele en 2008; fractura de cadera en julio de 2010); colangitis esclerosante primaria diagnosticada en el año 2003, en tratamiento con ácido ursodesoxicólico. En varias ocasiones se había realizado cateterismo biliar retrógrado con esfinte-

rectomía y dilatación de zonas de estenosis. También se había diagnosticado de enfermedad inflamatoria intestinal por la misma época; en el seguimiento posterior se le practicaron varias colonoscopias que en unas ocasiones eran normales y, en otras, mostraban mínimas ulceraciones a nivel iliocolon y en colon. Pericarditis de etiología no filiada en enero de 2010. Gonartrosis bilateral. Intolerancia al hierro oral. No tenía hábitos tóxicos.

En el primer momento de ser vista en consulta externa se encontraba en tratamiento con zolpidem, 10 mg/día; ácido ursodesoxicólico, 1250 mg/día; pantoprazol, 40 mg/día; mirtazapina, 15 mg/día; dextropropoxifeno, y paracetamol de forma ocasional.

En el interrogatorio refería intenso cansancio, disnea de medianos esfuerzos; disminución del apetito; náuseas ocasionales con la tos; estreñimiento habitual de unos 48 horas que alternaba con diarrea de 3 a 4 deposiciones al día, pero sin presencia de productos patológicos; nicturia de 2 veces desde hacía unos meses; micciones diurnas cada 3-4 horas; no relataba antecedentes de crisis renoureterales ni haber tenido hematuria.

En cuanto a sus antecedentes familiares, padres fallecidos en edad avanzada y tres hermanos fallecidos por tumores.

En la exploración física: talla: 159 cm; peso: 53 kg. Presión arterial: 137/72 mmHg; frecuencia cardíaca: 95 lpm. Sin ingurgitación yugular; carótidas rítmicas y simétricas; auscultación cardiopulmonar normal; en el abdomen destacaba una hepatomegalia de alrededor de 4 traveses de dedo más evidente en lóbulo derecho, no dolorosa y sin soplos abdominales. Extremidades: sin edemas y pulsos distales presentes.

Revisada la historia analítica, se observó que en noviembre de 2010 la creatinina plasmática osciló entre 2,4-2,5 mg/dl; en diciembre de 2010 la creatinina plasmática fue de 2,9 mg/dl y en enero de 2011, de 2,7 mg/dl.

En las pruebas complementarias en enero y febrero de 2011, cabe destacar: colesterol: 204 mg/dl; GOT (glutamato-oxalacetato-transaminasa): 37 U/l; GPT (glutamato-piruvato-transaminasa): 23 U/l; GGT (gammaglutamil transferasa): 431 U/l; fosfatasa alcalina: 483 U/l; LDH (lactatodeshidrogenasa): 646 U/l; ferritina: 399 ng/ml; índice de saturación de transferrina, 11%. El resto de la bioquímica ordinaria fue normal. En el hemograma: hematocrito: 35,1%; hemoglobina: 11.3 g/dl; resto normal. El estudio de coagulación: tiempo de tromboplastina parcial activado: 45 segundos. Anticardiolipina IgM positiva: 21,80 U MPL/ml (normal: 0,5-11).

En el análisis de orina recogida de 24 horas: proteinuria: 0,53 g/24 horas; aclaramiento de creatinina: 17 ml/min. El sistemático de orina fue negativo.

El estudio inmunológico mostró positividad de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (anti-MPO y Anti-PR3 negativos); los ANA, anti-DNA, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antimitocondriales fueron negativos. Se detectó una disminución de inmunoglobulinas: IgG: 253 mg/dl (normal: 751-1560); IgM: 10 mg/dl (normal: 46-304); IgA 81 mg/dl (normal: 82-453). El complemento, factor reumatoide, proteína C reactiva y ceruloplasmina se encontraban en rango normal.

La serología de virus de hepatitis B y C, así como la de virus de inmunodeficiencia humana, fue negativa.

Las hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos fueron normales. La parahormona intacta fue de 149 pg/ml.

La electroforesis en sangre mostró una disminución de inmunoglobulinas, y en orina, proteinuria no selectiva. La proteinuria de Bence-Jones resultó negativa.

En las pruebas de imagen (ecografía renal): riñones de tamaño, morfología y ecogenicidad normales, sin litiasis ni dilatación.

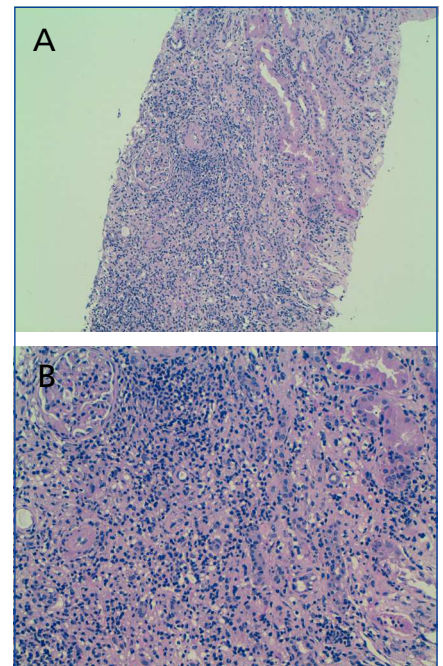
Ante la presencia de un deterioro de función renal de causa no clara (se desconocían valores de referencia previa), se realizó biopsia renal percutánea con los siguientes hallazgos: 4 glomérulos, 2 de ellos completamente esclerosados y los otros 2 en vías de esclerosis. El estudio de inmunofluorescencia fue negativo para IgG, IgA, IgM y C3. En el intersticio se observaba un denso infiltrado linfocitario que expandía y ocupaba todo el tejido, destruyendo la arquitectura habitual del parénquima renal (figura 1 A y B). No se valoraba bien la existencia de fibrosis debido al infiltrado existente. En la figura 2 A se muestra la inmunohistoquímica con CD3 (anticuerpo monoclonal que marca linfocitos T en general) y demuestra que la mayoría del infiltrado es a expensas de linfocitos T, y en la figura 2 B, la inmunohistoquímica con CD4. El diagnóstico anatomopatológico final fue de nefropatía tubulointersticial severa (infiltrado intersticial de predominio linfocitario T CD4 positivos).

Con los hallazgos de la biopsia se indicó tratamiento con prednisona, 50 mg/día, en pauta descendente.

Ocho meses después, la paciente mantiene una función renal estabilizada (creatinina plasmática de 2,2 mg/dl, aclaramiento de 20 ml/min y proteinuria de 0,49 g/24 h). Respecto a la función hepática: GOT: 24 U/l; GPT: 18 U/l; GGT: 172 U/l; fosfatasa alcalina: 342 U/l.

## DISCUSIÓN

La CEP es una enfermedad de etiología desconocida, con un curso clínico progresivo, que afecta a los conductos biliares y produce una cirrosis hepática<sup>1</sup>. En pacientes con CEP se han descrito la presencia de diversos hallazgos serológicos, entre los que se incluyen hipergammaglobulinemia, positividad de ANCA atípicos y otros autoanticuerpos como anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antitiroideos, anticardiolipina y factor reumatoide<sup>7</sup>. La elevación de IgG4 (marcador característico de pancreatitis autoinmune) también se ha descrito en una pequeña proporción

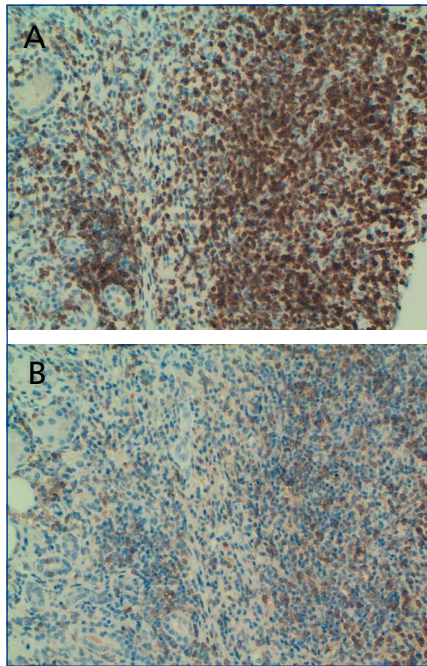


**Figura 1.** (A) HE (x10): denso infiltrado linfocitario intersticial que destruye la mayoría de las estructuras reconocibles. (B) HE (x20): denso infiltrado linfocitario intersticial que destruye la mayoría de las estructuras reconocibles.

de pacientes con CEP<sup>8</sup>. De hecho, la colangitis esclerosante relacionada con IgG4+ también se incluye en el grupo de colangitis esclerosante idiopática<sup>5</sup>.

Recientemente, se ha considerado una nueva entidad clínico-patológica denominada «enfermedad esclerosante relacionada con IgG4»<sup>5,6,7</sup>; esta entidad es una enfermedad sistémica caracterizada por una infiltración de células plasmáticas de IgG4+ y de linfocitos T en varios órganos: en páncreas, conductos biliares, glándulas salivares, retroperitoneo, riñón, pulmón y próstata. Los hallazgos histopatológicos en los órganos afectados muestran fibrosis, esclerosis, destrucción de la arquitectura glandular e infiltración linfoplasmocitaria.

Por otra parte, la nefropatía tubulointersticial se ha relacionado con fármacos, infecciones y procesos autoinmunes. En la literatura se han comunicado casos de nefropatía intersticial asociada a colangitis esclero-



**Figura 2.** (A) IHQ (x20) con CD3. (B) IHQ (x20) con CD4.

sante y se especuló con la posibilidad de un nuevo síndrome.

Nosotros describimos un nuevo caso de nefritis intersticial en una mujer con una CEP. En nuestro caso, se valoró si esta asociación podría estar en el contexto de una enfermedad esclerosante relacionada con la IgG4+ que no pudimos demostrar: primero, porque los niveles plasmáticos de IgG+ fueron de 1 mg/dl (si bien la paciente presentaba una disminución generalizada de todas las inmunoglobulinas) y, segundo, porque en el estudio histológico renal no se pudo determinar la positividad de IgG4. Sin embargo, los niveles de IgG4+, por sí mismos no son suficientes para poder incluir o excluir el diagnóstico de enfermedad sistémica relacionada con la IgG4+<sup>9</sup>. De hecho, nosotros encontramos un denso infiltrado intersticial de predominio linfocitario T CD4+, que destruía prácticamente toda las estructuras renales.

No existe un régimen de tratamiento estandarizado para esta nueva entidad, si bien la mayoría de las series indican tratamiento con 30-60 mg/día de prednisona en pauta descendente, con

buena respuesta<sup>5,6,7</sup>. En nuestro caso, dada la afectación intersticial tan severa se indicó tratamiento con esteroides orales: aunque no se logró una recuperación completa de la función renal (posiblemente porque ya existía deterioro de función renal varios meses antes de efectuar la biopsia y la afectación histológica severa), al menos se logró una estabilización de la función renal.

En conclusión, describimos el caso de una nefritis intersticial severa en una mujer con una colangitis esclerosante primaria: en estos pacientes se debería investigar si esta asociación podría encontrarse en el contexto de una patología emergente, «enfermedad sistémica relacionada con la IgG4+».

#### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Mendes F, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: overview and update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(11):611-9.
2. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107-14.
3. Montini G, Carasi C, Zancan L, Dall'Amico R, Murer L, Zacchello G, et al. Chronic cholestatic liver disease with associated tubulointerstitial nephropathy in early childhood. *Pediatrics* 1997;100(3):E10.
4. Neuhaus TJ, Stallmach T, Leumann E, Altorfer J, Braegger CP. Familial progressive tubulo-interstitial nephropathy and cholestatic liver disease-a newly recognized entity?. *Eur J Pediatr* 1997;156(9):723-6.
5. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(25):3948-55.[PubMed]
6. Patel SM, Szostek JH. IgG4-related systemic disease in a native American man. *Intern Med* 2011;50:931-4.
7. Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé JR, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: emergence of a new systemic disease? Literature review. *Rev Med Interne* 2012;33(1):23-34.

8. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;32:182.
9. Morselli-Labate AM, Pezzilli R. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow-up of autoimmune pancreatitis: A systematic literature review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2009;24:15-36.

Manuel Heras<sup>1</sup>, Ana Saiz<sup>2</sup>,

M. José Fernández-Reyes<sup>1</sup>, Rosa Sánchez<sup>1</sup>,  
Álvaro Molina<sup>1</sup>, M. Astrid Rodríguez<sup>1</sup>,  
Fernando Álvarez-Ude<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia.

<sup>2</sup>Anatomía patológica.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**Correspondencia:** Manuel Heras

Servicio de Nefrología.

Hospital General de Segovia. 40002 Segovia.

mherasb@saludcastillayleon.es

## Nefropatía por cambios mínimos en el lupus eritematoso sistémico

*Nefrología* 2012;32(3):412-3

doi:10.3265/Nefrología.pre2012.Feb.11372

#### Sr. Director:

En los pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES) con síndrome nefrótico, los hallazgos histológicos más frecuentes son la glomerulonefritis proliferativa difusa y la nefropatía membranosa (clases IV y V de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [OMS], 1982)<sup>1</sup>.

Describimos una paciente con LES que desarrolló un síndrome nefrótico secundario a nefropatía por cambios mínimos (NCM).

Se trata de una mujer de 59 años diagnosticada de LES (fotosensibilidad, lupus discoide, artritis y anticuerpos antinucleares [ANA] +) 18 años antes, en tratamiento con hidroxiquina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ocasionalmente; remitida por edemas de miembros inferiores e hipertensión arte-