

CASOS CLINICOS**Glomerulonefritis IgA (enfermedad de Berger), alteraciones ultraestructurales imitando al síndrome de Alport. A propósito de un caso***E. VAZQUEZ MARTUL **, *R. FERNANDEZ PRIETO ***, *J. C. ALVAREZ FERNANDEZ ** y *J. FERNANDEZ PLATAS ****

* Servicio de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria «Juan Canelejo». La Coruña.

** Servicio de Pediatría.

*** Servicio de Anatomía Patológica. Residencia Sanitaria de la Seguridad Social «Arquitecto Marcede». El Ferrol. La Coruña.

RESUMEN

Se describen las características ultraestructurales glomerulares existentes en un caso de glomerulonefritis focal con depósitos de IgA (enfermedad de Berger) en un niño de 4 años de edad sin antecedentes familiares de enfermedad renal. Dichas alteraciones consisten fundamentalmente en un adelgazamiento, laminación y fragmentación de la membrana basal glomerular, así como en la presencia de partículas regularmente redondeadas, semejantes a virus, localizadas en la membrana basal glomerular y en alguna célula endotelial. Se comenta la similitud entre dichas alteraciones y las descritas en la literatura en relación con la nefritis hereditaria familiar (enfermedad del Alport) y la hematuria familiar benigna, comparándolas con las existentes en casos de glomerulonefritis IgA y púrpura de Schönlein-Henoch. Se comentan los posibles mecanismos explicativos de dichas alteraciones ultraestructurales que podrían ser secundarios a fenómenos de lesión y regeneración de la membrana basal glomerular tras el depósito de inmunocomplejos.

Palabras clave: Alteraciones ultraestructurales. Síndrome de Alport. Glomerulonefritis IgA.

ULTRASTRUCTURAL ALTERATIONS MIMICKING ALPORT SYNDROME IN A CASE OF IgA GLOMERULAR NEPHRITIS**SUMMARY**

A description is given of the ultrastructural glomerular characteristics found in a case of Focal Glomerulonephritis with deposits of IgA (Bergers Disease) in a four-year-old child without any family history of renal disease. These changes consist chiefly of width loss, lamination and fragmentation of the glomerular basement membrane as well as the presence of regular rounded particles, similar to virus, located in the glomerular basement membrane and in some endothelial cells. The authors comment on the similarity between these changes and those described in the literature on Familial Hereditary Nephritis (Alport's Disease) and Familial Benign Hematuria comparing them with those found in cases of IgA Glomerulonephritis and Henoch's-Schönlein Purpura. We comment on possible explanations of me-

Recibido: 6-IX-1982.

En forma definitiva: 17-III-1983.

Aceptado: 21-III-1983.

Correspondencia: Dr. E. Vázquez Martul.
Servicio de Anatomía Patológica.
Ciudad Sanitaria «Juan Canalejo».
Calle Las Jubias de Arriba, 84.
La Coruña.

chanisms causing these ultrastructural disorders which could be secondary to lesion phenomena and regeneration of the glomerular basement membrane after deposit of immune complexes.

Key words: Ultrastructural alterations. Alport syndrome. IgA glomerulonephritis.

INTRODUCCION

Las alteraciones ultraestructurales de la membrana basal glomerular (MBG) en el síndrome de Alport o nefritis familiar hereditaria (NFH), dada su constancia, son consideradas como una característica específica y por consiguiente importante para su diagnóstico¹⁻⁵. Sin embargo, se han descrito lesiones similares en diferentes entidades clínico-histológicas⁶⁻⁹, entre las que cabe destacar la glomerulonefritis IgA (enfermedad de Berger)¹⁰ con alteraciones ultraestructurales superponibles a las existentes en la NFR^{6, 11}. La presencia de una importante lesión de las MBG en un caso de enfermedad de Berger es el motivo de su descripción y discusión comentando, tras revisión de la literatura, diferentes entidades clínicas con alteraciones similares.

EXPOSICION DEL CASO

Varón de 4 años que ingresa con historia de fiebre y hematurias macroscópicas de repetición con antecedentes personales de episodios faringo-amigdalares y otitis. No existen antecedentes familiares de enfermedad renal.

Historia actual: Horas antes del ingreso presentó episodios de orinas oscuras sincrónicas con un estado febril amigdalar sin historia previa de traumatismo.

Exploración: Temperatura 38° C, pulso 120/min., respiración 26/min., TA 125/60, exploración cardiorrespiratoria normal, puño-percusión de fosa renal negativa, palpación abdominal normal, no equimosis ni hematomas. Examen ORL: hiperemia faringo-amigdalar. Analítica sangre: Ht. 39, hemoglobina 13 g. %, leucocitos 26.000 (C: 6, S: 84, L: 8, M: 1, E: 1), glucosa 108 mg. %, urea 22 mg. %, proteína C reactiva negativa. ASLO: 200 primera hora, 600 segunda hora, 500 tercera hora, 500 cuarta hora. VSG: 112 mm. primera hora, 120 segunda hora. CcR 70,6. Creat. 1,73 mg/dl., complemento sérico C₃ 150 mg. %, proteínas y proteinograma: normal. IgA sérica 257,6 mg. %, IgG 20 mg. %, IgM 261,1 mg. %. Analítica orina: Densidad 1.034, pH 6, proteínas 1,18 g/l., glucosa negativa, sedimento 4,5 leucocitos/campo, incontables hematíes. Urocultivo negativo. Exploraciones complementarias: Cistografía retrógrada y pielografía i.v. normales. Al mes de evolución y tras nuevos episodios de hematuria macroscópica con hematuria microscópica persistente, se practica biopsia renal por lumbotomía.

Resultado biopsia renal. Estudio con microscopia óptica: La biopsia renal fue fijada en Dubosq-Brazil durante 6 horas y una vez incluida en parafina se practicaron secciones de tres micras que se tiñeron con hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson y plata metenamina. En las secciones se observaron un total de 50 glomérulos con lesiones de tipo focal y segmentario, consistentes en proliferación de células mesangiales en segmentos del ovillo glomerular que se asociaba a incremento de la matriz mesangial. Algunos glomérulos mostraron lesiones de tipo esclerosante con sinequias a la cápsula de Bowman. Con técnicas de tricrómico se evidenciaron pequeños depósitos fucsínófilos de localización preferente en las áreas mesangiales. A

nivel túbulo-intersticial y vascular, no se observaron alteraciones remarcables.

Estudio de inmunofluorescencia: El fragmento de tejido, una vez congelado en nitrógeno líquido, fue cortado con criostato en cortes finos, usándose los antisueros IgA, IgG, IgM, IgE, C₃, C₄, Fb y albúmina (Laboratorios Meloy). El examen con microscopio de fluorescencia demostró depósitos de IgA de tipo granular, localización preferente mesangial y en todos los glomérulos, así como depósitos de IgG y C₃ con igual disposición pero en menor intensidad.

Estudio con microscopio electrónico: El fragmento tras fijación en glutaraldehído, lavado en tampón fosfato y post fijado en osmio al 2 %, fue teñido con uranilo al 2 % previo lavado en tampón fosfato. Se incluyeron las muestras en resina spurr y los cortes se practicaron con ultramicrotomo LKB 8.800. Se estudiaron un total de tres glomérulos, observándose importantes alteraciones de la MBG y a nivel mesangial de carácter segmentario. Algunas asas capilares mostraban un evidente adelgazamiento (Fig. 1) alternando con fenómenos de laminación y pérdida de la homogeneidad de la lámina densa (Fig. 2). En otras áreas existía una irregularidad del calibre de la MBG que se manifestaba por la presencia de pequeñas proyecciones en la vertiente subepitelial junto con áreas electrónlúcidas y aislados depósitos intramembranosos de pequeño tamaño (Fig. 2). Ocasionalmente se visualizaban pequeñas partículas redondeadas o tubulares dispuestas en acúmulos localizados en el espesor de la MBG y el citoplasma de alguna célula endotelial (Fig. 3), así como fragmentación o ruptura de alguna MBG (Fig. 4). Existía fusión pedicelar muy segmentaria. Junto con las anteriores alteraciones se observaron áreas mesangiales con signos de esclerosis, aumento de material membrana basal y depósitos electrodensos, junto con colapso de aisladas asas capilares.

DISCUSION

Las alteraciones ultraestructurales existentes en este caso y caracterizadas por una disminución del grosor en segmentos de la MBG, laminación y pérdida de la densidad de la lámina densa, así como la presencia de estructuras o partículas que semejan virus («virus like»), son coincidentes con las descritas en la NFH¹⁻⁷. Todas estas características, debido a su peculiaridad y constancia, han adquirido no sólo una importancia patogénica, sino también valor diagnóstico al ser consideradas como específicas de dicha entidad por algunos autores^{4, 12}. El mejor conocimiento que actualmente se posee de los aspectos ultraestructurales de la patología glomerular ha restado valor a dichas alteraciones, ya que han sido descritas en diferentes cuadros clínicos, algunos de ellos muy relacionados entre sí, debido a la existencia de una historia de hematuria recurrente o persistente, característica clínica importante en la NFH. Han sido descritos casos de NFH atípicos, sin sordera, en los que existía un importante adelgazamiento de la MBG¹³. Esta alteración considerada como una de las más típicas del síndrome



Fig. 1.—Importante adelgazamiento de la membrana basal capilar con áreas electronúcidas e inicio de laminación. Obsérvese la diferencia con una membrana basal adyacente. (LC = luz capilar. EP = espacio epitelial. END = célula endotelial). Aumentos 14.200.

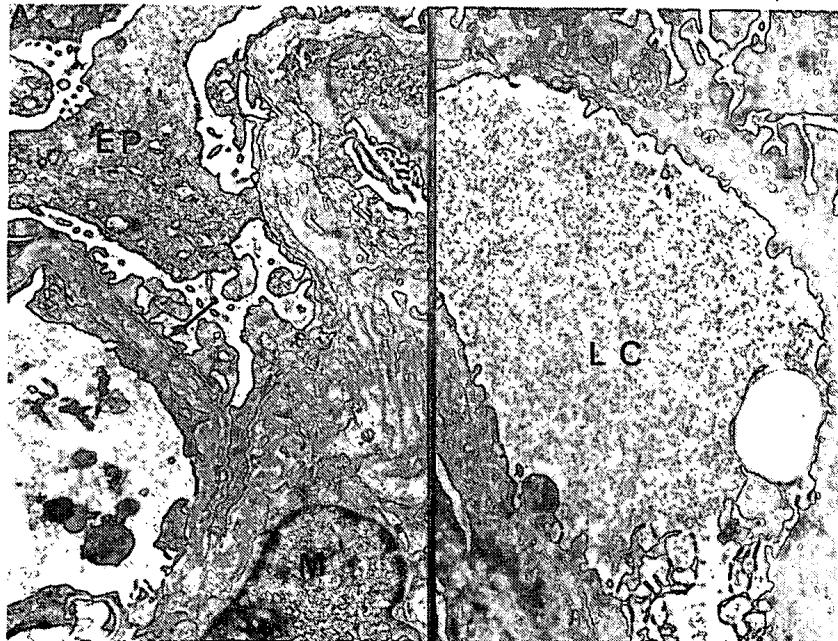


Fig. 2.—A: Pérdida de la homogeneidad de la membrana basal capilar con laminación (↑). (EP = células epitelial-podocito. M = núcleo de célula mesangial). Aumentos 3.800. B: Irregularidad de la vertiente subepitelial de la membrana basal con proyecciones (↑), áreas electronúcidas y pequeños depósitos intramembranosos (↑↑). (LC = luz capilar). Aumentos 5.000.

de Alport^{2,3,5}, también ha sido observada, incluso de forma más constante, en la hematuria familiar benigna (HFB)⁶, cuadro clínico con mayor incidencia en la infancia y caracterizado por historia de hematuria recurrente sin depósitos glomerulares de inmunoglobulinas o complemento y curso evolutivo generalmente benigno^{14,15}.

Semejantes alteraciones han sido descritas con relativa frecuencia en la enfermedad de Schönlein-Henoch y por su constancia son consideradas por algunos autores⁸ como una característica ultraestructural de dicha enfermedad, resaltando la laminación, áreas electro-lúcidas y presencia de partículas «virus Like» a nivel glo-



Fig. 3.—Acúmulos de estructuras redondeadas localizadas en la membrana basal capilar con irregularidad en el grosor de la misma. (LC = luz capilar. END = célula endotelial. EP = células epitelial). Aumentos 30.000.

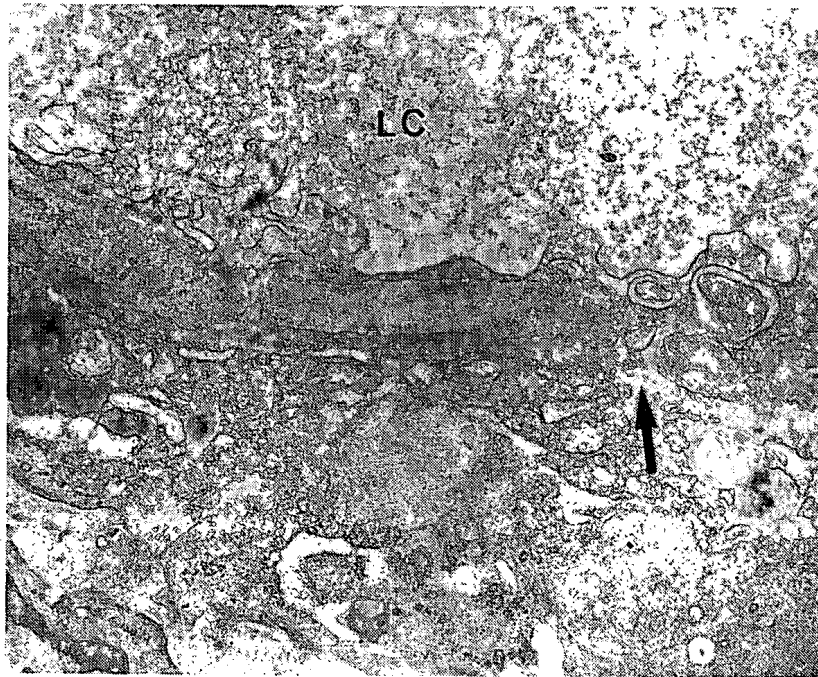


Fig. 4.—Fragmentación de segmentos de la membrana basal (↑). (LC = luz capilar). Aumentos 22.000.

merular. La glomerulonefritis IgA, cuyo signo clínico fundamental es la hematuria macroscópica recurrente, es una entidad muy relacionada con la enfermedad de Schölein-Henoch desde el punto de vista inmunopatológico y etiopatogénico¹⁶. La existencia de lesiones ultraestructurales de la MBG en la glomerulonefritis IgA ya han sido comentadas^{17,20}, y aunque lo más constante es la presencia de depósitos electrondensos a nivel mesangial o paramesangial, se ha descrito la laminación y adelgazamiento de la MBG²⁰⁻²², que si bien para algu-

nos autores⁶ son menos frecuentes e intensas que las descritas en la NFH y NFB, contrariamente, otros las encuentran hasta en un 40 % de los casos¹¹. Esta asociación, junto con la presencia de casos de nefritis IgA familiares²³, induce a pensar en la existencia de una alteración en el metabolismo de la MBG como posible mecanismo patogénico¹¹. Sin embargo, todas las alteraciones de la MBG anteriormente descritas, incluida la fragmentación o pérdida de solución de continuidad, han sido mencionadas en diferentes tipos de glomerulonefritis,

cuyo denominador común es la presencia de depósitos localizados en la MBG y entre las que cabe destacar la glomerulonefritis membranosa⁶ y en algunos casos de glomerulonefritis membrano-proliferativa²⁴, lo que indica que posiblemente dichas alteraciones serían secundarias a fenómenos de regeneración tras la agresión producida por los depósitos de inmunocomplejos. La presencia en nuestro caso de áreas electrónlúcidas en relación con depósitos electrondensos intramembranosos apoyaría esta hipótesis; no obstante, en la glomerulonefritis IgA los depósitos son generalmente centrales y a nivel mesangial, aunque se han descrito también a nivel periférico y en relación con asas capilares¹⁷⁻²¹. Es de destacar aquí el trabajo de HARA y cols.²⁵ en los que, en base a los hallazgos de microscopía electrónica, subdividen la glomerulonefritis IgA en dos grupos según la ausencia (tipo 1) o presencia (tipo 2) de depósitos subendoteliales en las paredes capilares del glomérulo, observando que los de tipo 2 tienen un peor pronóstico evolutivo.

Un mecanismo semejante podría explicar la presencia de partículas redondeadas semejantes a virus, existentes en nuestro caso y que también han sido descritas no sólo en la NFH^{3,4}, sino también en la púrpura de Schönlein-Henoch^{8,26} y en otras entidades⁶. BARIETY y cols.²⁷ en un estudio ultraestructural sobre «formaciones intraglomerulares mal conocidas» describen como «partículas redondas extracelulares», estructuras muy semejantes a las existentes en nuestro caso y las consideran secundarias a lisis citoplásmica en espacios situados entre la membrana basal y la membrana citoplásmica; sin embargo, la presencia de partículas similares en el interior de alguna célula endotelial no encuentra clara explicación en este mecanismo y, por tanto, no podemos descartar categóricamente la existencia de virus en nuestro caso, aunque la ausencia de estudios analíticos al respecto nos impida afirmar tal asociación y, por tanto, su relación con las alteraciones ultraestructurales descritas.

En conclusión, existe un conjunto de entidades clínico-patológicas con semejantes características clínicas y alteraciones ultraestructurales similares y a veces superponibles a las descritas en la NFH, por lo que no deben ser consideradas como lesiones totalmente específicas de un determinado cuadro. Aunque se discute que dichas alteraciones pueden ser secundarias a la movilización de depósitos inmunológicos, creemos que sería de gran interés el conocer la posible relación entre una alteración metabólica de la MBG, presencia de depósitos de inmunocomplejos y enfermedad viral en un conjunto de entidades cuyo denominador común es la hematuria recurrente o persistente.

BIBLIOGRAFIA

1. CHURG, J., y SHERMAN, R. L.: «Pathologic characteristics of hereditary nephritis». *Arch. Pathol.*, 95: 374-379, 1973.
2. RUMPELT, H. J.; LANGER, K. H.; SHARER, K.; STRAUB, E., y THOENES, W.: «Split and extremely thin glomerular basement membranes in hereditary nephropathy (Alport's Syndrome)». *Virch. Arch. A. Pathol. Anat. and Histol.*, 364: 225-233, 1974.
3. SPEAR, G. S.: «Pathology of the kidney in Aort's Syndrome». En: *Pathology Annual Edit. Sommers, S. C. Vol. 9*, pp. 93-138. New York, 1974.
4. HINGLAIS, N.; GRUNFELD, J. P., y BOIS, E.: «Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's Syndrome)». *Lab. Invest.*, 24: 473-487, 1972.
5. CHURG, J.: «Hereditary nephritis: Alport's Syndrome». En: *Kidney disease: present status*. Edit. for Churg, J.; Spargo, B. H., and Mostofi, F. K. Internat. Academy of Pathol. Monographs. Williams and Wilkins Co., pp. 311-314. Baltimore, 1979.
6. HILL, G. S.; JENIS, E. H., y GOODLOE, S. Jr.: «The nonspecificity of the ultrastructural alterations in hereditary nephritis with additional observations on Benign Familial Hematuria». *Lab. Invest.*, 31: 516-532, 1974.
7. KOHAUT, E. C.; SINGER, B.; NEVELS, B. K., y HILL, L.: «The specificity of split renal membranes in hereditary nephritis». *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 100:475-479, 1976.
8. ZOLLINGER, H. U.; MIHATSCH, M. J.; GOBOARD, F.; BANFI, G.; EDEFONTI, A.; BARDARE, M., y GUDAT, F.: «Schönlein-Henoch glomerulonephritis: Characteristic ultrastructural changes in the glomerular basement membrane and localization of osmiophilic deposits». *Virch. Arch. A. Pathol. Anat. and Histol.*, 388: 155-165, 1980.
9. ROSEN, S.: «Membranous glomerulonephritis: current status». *Hum. Pathol.*, 2: 209-231, 1971.
10. BERGER, J.: «IgA glomerular deposits in renal disease». *Transpl. Proc.*, 1: 939-944, 1969.
11. SHIGEMATSU, H.; KOBAYASHI, Y.; TATENO, S.; HIKI, Y., y KUWAO, S.: «Ultrastructural glomerular loop abnormalities in IgA nephritis». *Nephron.*, 30: 1-7, 1982.
12. SHERMAN, R. L.; CHURG, J., y YUDIS, M.: «Hereditary nephritis with a characteristic renal lesion». *Am. J. Med.*, 56: 44-51, 1974.
13. GUBLER, M. C.; MONNIER, C., y GONZALEZ, G.: «Syndrome d'Alport et nephropathic nephropathie faciale sans surdité». *Ann. Med. Reims.*, 13: 129-134, 1976.
14. McCONVILLE, J. M.; WEST, C. D., y McADAMS, A. J.: «Familial and nonfamilial benign hematuria». *J. Pediat.*, 69:297-214, 1966.
15. DUMAS, R.; BALDET, P.; BASCOUL, S.; SERRES, L., y JEAN, R.: «Hematuries recidivantes de l'enfant». *Arch. Franc. Pediat.*, 35: 737-755, 1978.
16. NAKAMOTO, Y.; AJANO, Y.; DOHI, K.; FUJIOKA, M.; HIROYUKI, IIDA; KIDA, H.; KIBE, Y.; HATTORI, N., y TAKEUCHI, J.: «Primary IgA glomerulonephritis and Schönlein-Henoch purpura nephritis: Clinicopathological and Immunohistological characteristics». *Quart. J. Med.*, 47: 495-516, 1978.
17. GATNER, H. V.; HONLEIN, F.; TRAUB, U., y BOHLE, A.: «IgA nephropathy (IgA, IgG nephropathy/IgA-nephritis). A disease entity?» *Virch. Arch. A. Pathol. Anat.*, 385: 1-27, 1979.
18. CLARKSON, A. R.; SYHOUR, A. E.; THOMPSON, A. J.; HAYNES, N. D.; CHAN, Y. L., y JACKSON, B.: «IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis». *Clin. Nephrol.*, 8: 459-471, 1979.
19. BURKHOLDER: «Proceedings of the International Symposium on glomerulonephritis. Progression and Regression». Edit. Yoshitoshi, pp. 143-166. Baltimore Univ. Park Press, 1979.
20. NAVAS-PALACIOS, J. J.; GUTIERREZ-MILLET, V.; USERRA-SARRAGA, G., y GARZON-MARTIN, A.: «IgA nephropathy: An ultrastructural study». *Ultrastructural Pathol.*, 2: 151-161, 1981.
21. ZOLLINGER, H. U.: «Renal Pathology in biopsy». Edit. Berlin. Springer Verlag, 1973.
22. SAKAI: «Proceedings of the International Symposium on Glomerulonephritis Progression and regression». Edit. Yoshitoshi, pp. 167-179. Baltimore Univ. Park Press, 1979.
23. SISSONS, J. G.; WOODROW, D. F.; CURTIS, J. R.; EVANS, D. J.; GOSVER, P. E., y SLOPPER, J. C.: «Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposits». *Br. Med. J.*, 3: 611-614, 1975.
24. STRIFE, C. F.; McENERY, P. T.; McADAMS, A. J., y WEST, C. D.: «Membrano-proliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerulus basement membrane». *Clin. Nephrology*, 7: 65-72, 1977.
25. HARA, M.; YUZO, e.; HIROSHI, N.; SHIGEKO, H.; FUKUSHIMA, O., y NOBUHIDE, M.: «IgA nephropathy with subendothelial deposits». *Virch. Arch. A. Path. Anat. and Histol.*, 386: 249-263, 1980.
26. YOSHIKAWA, N.; WHITE, R. H. R., y CAMERON, A. M.: «Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schönlein nephritis». *Clin. Nephrology*, 16: 223-229, 1981.
27. BARIETY, J.; CALLARD, P.; APPAY, M. D.; GROSSETETE, J., y MANDET, Ch.: «Etude ultrastructurale de certains formations intraglomerulaires fréquentes et mal connues». En: *Actualités Nephrologiques de L'Hospital Necker*. Edit. Flammarion, pp. 156-179, Paris, 1973.