

Síndrome nefrótico por amiloidosis primaria diagnosticable únicamente por microscopia electrónica

V. GUTIERREZ MILLET, B. MIRANDA, M. A. MARTINEZ*, M. PRAGA, A. ANDRES, J. NIETO, I. BELLO, F. GUTIERREZ-RODERO y J. L. RODICIO.

Servicio de Nefrología.
* Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital «1.º de Octubre».
Madrid.

RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 26 años que presentó un síndrome nefrótico sin microhematuria, hipertensión ni insuficiencia renal. Una biopsia renal demostró en los estudios de microscopia óptica «*mínimos cambios*» glomerulares, no existiendo depósitos de inmunoglobulinas ni complemento con inmunofluorescencia. En base a ello recibió tratamiento esteroideo (1,5 mg/kg/día de prednisona durante 4 semanas) sin modificaciones en la proteinuria. El estudio ultraestructural demostró la presencia de fibrillas de amiloide a nivel mesangial y subendotelial. Las tinciones de rojo congo y tioflavina T fueron repetidamente negativas. Los autores hacen énfasis en la importancia de la microscopia electrónica como técnica fundamental en el diagnóstico de algunas lesiones glomerulares.

Palabras clave: Amiloidosis. Síndrome nefrótico.

SUMMARY

NEPROTIC SYNDROME DUE TO PRIMARY AMYLOIDOSIS DIAGNOSED ONLY BY ELECTRON MICROSCOPY

A 26 years old white male who developed a nephrotic syndrome in the absence of microhaematuria, arterial hypertension nor renal failure, is presented. A renal biopsy disclosed findings compatible with the diagnosis of «*Minimal changes*» nephropathy on light microscopy. Immunofluorescence studies were negative. Steroid treatment (Prednisone: 1.5 mg/kg b.w./day, during 4 weeks) was administered with no response. Electronmicroscopy studies revealed the presence of amyloid fibrils of both mesangial and subendothelial localization. Congo red and Thioflavin I stainings were repeatedly negatives.

The importance of electromicroscopy studies in the diagnosis of glomerular lesions is emphasized.

Key words: Amyloidosis. Nephrotic syndrome.

INTRODUCCION

La amiloidosis es una enfermedad multisistémica que se puede presentar como enfermedad primaria (idiopática), excepcionalmente con carácter familiar y hereditario,

o asociada a un grupo diverso de enfermedades infecciosas, reumatológicas o tumorales. La sustancia amiloide, cualquiera que sea su origen y composición química, muestra unas propiedades tintoriales y ultraestructurales características y que en su mayor parte derivan de la forma beta del plegamiento de las proteínas que componen esta sustancia¹. Las técnicas más utilizadas para la identificación histológica de la amiloide son las del rojo congo y la tioflavina T. La primera es relativamente específica y tiñe la sustancia amiloide de color rojo pálido, dando al examen con luz polarizada una coloración verde manzana. La técnica de la tioflavina T es menos es-

Correspondencia:
V. Gutiérrez Millet.
Servicio de Nefrología.
Hospital «1.º de Octubre».
Ctra. Andalucía, km. 5,400.
28041 Madrid.
Recibido: 30-X-1984.
En forma definitiva: 15-I-1984.
Aceptado: 20-I-1984.

pecífica, aunque más sensible, y da, bajo la luz ultravioleta, una fluorescencia verdosa a la amiloide. La imagen ultraestructural es también característica. La amiloide está constituida por fibrillas no ramificadas, dispuesta al azar, aunque pueden formar pequeños haces de 10-15 unidades. Las fibrillas tienen un diámetro de 8-10 nm. y una longitud variable entre 300 y 10.000 Å, con una periodicidad de 50 Å^{2,3}. Cuando la técnica es muy depurada, y sobre todo en el material estudiado tras extracción tisular, puede observarse una estriación transversal de las microfibrillas con una periodicidad de 5 nm.¹

La afectación renal es frecuente y su expresividad clínica incluye el síndrome nefrótico habitualmente sin microhematuria, la insuficiencia renal crónica, síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica y acidosis tubular distal⁴⁻⁶.

Presentamos el caso de un paciente con síndrome nefrótico corticorresistente cuya biopsia renal con microscopía óptica fue etiquetada de «*minimos cambios*», sin depósitos en la inmunofluorescencia, revelando el material estudiado con microscopía electrónica la presencia de depósitos de sustancia amiloide a nivel mesangial y subendotelial. La reevaluación de la biopsia con técnicas de rojo congo y tioflavina T fue negativa.

CASO CLÍNICO

Paciente de 26 años que fue estudiado en nuestro Servicio en septiembre de 1983 por presentar edemas y proteinuria. Estando previamente asintomático y sin antecedentes de enfermedad renal familiar, infecciones crónicas ni enfermedad reumática, comenzó varios meses antes del ingreso con edemas maleolares, evidenciándose proteinuria superior a 3 g/24 h. La exploración clínica al ingreso era irrelevante, siendo la presión arterial de 110/75 y no presentando edemas palpebrales ni maleolares.

El análisis elemental de sangre demostró unas cifras de hemáties, Hb, Hcto, leucocitos y recuento leucocitario, normales, con VSG de 30 a la primera hora. El estudio de coagulación fue normal. Tenía una creatinina sérica de 1,0 mg/dl, con un aclaramiento de creatinina de 139 ml/min/1,73 m². Na, 138; K, 4,2, y Cl, 101 mEq/L; pH, 7,40; pCO₂, 38 mmHg; CO₃H⁻, 24 mEq/L. La orina presentaba un pH de 5,2, densidad 1016 y proteinuria entre 4,0 y 7,2 g/24 h. El sedimento urinario y recuento en cámara de Addis fueron normales. Tenía unas proteínas totales de 5,9 g/dl. con albúmina de 3,7 g/dl. y con un proteinograma de distribución normal. El colesterol era de 250 mg/dl. y los triglicéridos de 305 mg/dl. Las determinaciones de calcio, fósforo y ácido úrico en suero, así como sus eliminaciones en orina de 24 h., fueron normales. Fueron asimismo normales o negativas las siguientes determinaciones: ANA, PCR, látex, crioglobulinas, C3, C4, VDRL, HBsAg y antiHBs. La inmunoelectroforesis en suero y en orina no evidenció paraproteína y la proteinuria de Bence-Jones fue negativa. El antígeno HLA-B27 fue negativo. La dosificación de inmunoglobulinas demostró una IgG de 780, IgA 121 e IgM 106 mg/dl. Los estudios radiológicos de tórax, abdomen, urografías intravenosas y ecografía abdominal no revelaron alteraciones. Electrocardiograma, normal. El Mantoux, cultivo de esputo, faringe, orina, investigación de BAAR en orina y cultivo en medio de Lowenstein, fueron también negativos.

Se practicó una biopsia renal percutánea. Con el microscopio óptico se estudiaron 23 glomérulos en secciones de 2-3 micras de espesor, teñidas con hematoxilina-eosina, Masson, PAS, plata-metamina, rojo congo y tioflavina T. Los glomérulos mos-

traban un ovillo de aspecto normal (Fig. 1). Las luces capilares eran patentes y las membranas basales del grosor habitual. En algunos glomérulos se evidenciaba una discreta ampliación mesangial sin otras lesiones. A ningún nivel se encontraron depósitos fucsínófilos. Tampoco se observaron lesiones en el intersticio, túbulos ni vasos. Las técnicas de rojo congo y tioflavina T resultaron repetidamente negativas, tanto en los glomérulos como en los vasos y en el intersticio. Mediante inmunofluorescencia directa con antisueros monoespecíficos no había depósitos de IgG, IgA, IgM, IgE, C3, C4, Clq ni fibrinógeno.

Los bloques por estudio ultraestructural se fijaron en reactivo de Karnofsky y se postfijaron en tetróxido de osmio. Los cortes finos, montados sobre rejillas de cobre, fueron teñidos con acetato de uranilo y citrato de plomo. Se estudiaron dos glomérulos que revelaron una fusión pedicelar segmentaria; las membranas basales periféricas y las células endoteliales no tenían lesiones relevantes. El mesangio mostraba una moderada ampliación a partir fundamentalmente de la matriz en la que se encontraban múltiples focos con depósitos de fibrillas que se disponían al azar, sin ningún ordenamiento. Estas microfibrillas no eran ramificadas, con un diámetro de 8-10 nm. y en los cortes transversales mostraban un aspecto sólido, sin apariencia tubular. Estos depósitos se extendían al espacio subendotelial adyacente al mesangio (Figs. 2 y 3).

Al conocerse el resultado de los estudios con microscopía óptica e inmunofluorescencia el paciente fue tratado con prednisona a dosis de 1,5 mg/kg/día durante 4 semanas, sin observarse ningún efecto de dicho tratamiento sobre la proteinuria. Tras conocerse posteriormente los hallazgos con microscopía electrónica, se suspendió el tratamiento esteroideo.

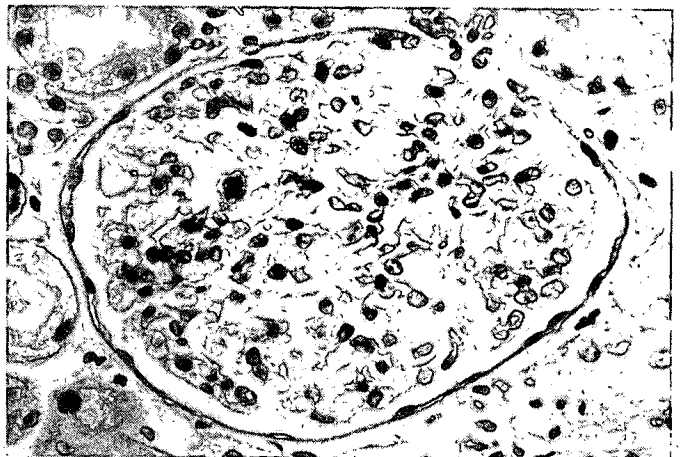


Fig. 1.—Glomérulo renal sin lesiones histológicas relevantes (H.E. × 400).



Fig. 2.—Imagen ultraestructural de una zona del mesangio glomerular en la que se aprecia un depósito de microfibrillas dispuestas al azar (× 16.000). Recuadro: Detalle de las microfibrillas (× 60.000).



Fig. 3.—Imagen ultraestructural que muestra la extensión de las microfibrillas a lo largo del espacio subendotelial de la pared capilar ($\times 12.000$).

DISCUSION

Se presenta el caso de un paciente joven con síndrome nefrótico corticorresistente cuya biopsia renal fue interpretada tras estudios con microscopía óptica e inmunofluorescencia como «*mínimos cambios*», razón por la cual fue sometido a tratamiento esteroideo. Posteriormente los estudios con microscopía electrónica permitieron establecer el diagnóstico ultraestructural de amiloidosis. El estudio del tejido renal con rojo congo y tioflavina T dio resultados negativos repetidamente. La ausencia de una causa reconocible de amiloidosis nos permitió catalogar a este caso como amiloidosis primaria.

Desde el punto de vista clínico, la amiloidosis renal se manifiesta habitualmente como proteinuria, que suele estar en rango nefrótico, siendo la incidencia de afectación renal en la enfermedad amiloidea variable entre un 33 y 93 %, según las diferentes series⁴⁻⁷. Por otra parte, la amiloidosis representa etiológicamente del 5 al 10 % de los síndromes nefróticos del adulto en poblaciones no seleccionadas^{8,9}. Otras formas clínicas de presentación de la nefropatía amiloidea menos frecuentes son el síndrome de Fanconi, la diabetes insípida nefrogénica y la acidosis tubular distal⁴⁻⁶, y ello ocurre cuando el depósito de amiloide se localiza preferentemente a nivel tubular. Su frecuente y habitualmente rápida evolución a la insuficiencia renal es un hecho bien establecido⁷.

En la mayoría de las series publicadas, el diagnóstico de amiloidosis renal se estableció en base a los hallazgos con microscopía óptica, utilizando tinciones de hamatoxilina-eosina y PAS, confirmándose la presencia de esta sustancia mediante rojo congo y/o tioflavina T, siendo excepcional las referencias a casos de amiloidosis renal con expresión clínica, en los que la microscopía óptica no haya establecido el diagnóstico y éste sólo se pudiese establecer con microscopía electrónica⁹. Recientemente NAVAS ha hecho énfasis en la importancia de la microscopía electrónica como técnica diagnóstica fundamental en patología glomerular, incluyendo a la amiloido-

sis entre las patologías glomerulares que pueden pasar inadvertidas con microscopía óptica, precisando del estudio ultraestructural para su diagnóstico¹⁰.

El diagnóstico ultraestructural de la amiloidosis glomerular plantea problemas de diagnóstico diferencial con todas las microfibrillas que pueden encontrarse en el glomérulo renal. En primer lugar deben considerarse las estructuras fibrilares que aparecen en la crioglobulinemia, que tienen en común con los depósitos amiloides su frecuente disposición en el espacio subendotelial. Estas estructuras suelen ser curvilíneas, pueden adoptar cierto ordenamiento en paralelo, tienen un espesor de 25-80 nm. y en el corte transversal muestran una estructura tubular¹¹, características que no corresponden a las presentadas en nuestro caso. En un estudio reciente, YOSHIKAWA¹² ha descrito en diversas glomerulopatías infantiles la presencia en el espacio extracelular de unas microfibrillas de 17-35 nm., que supone que están en relación con los filamentos finos de 3-5 nm., que supone que están en relación con los filamentos finos de 3-5 nm., que supone que están en relación con los filamentos finos de 3-5 nm. descritos como uno de los componentes de las membranas basales glomerulares. Estas fibrillas se disponen en pequeños acúmulos y su aspecto es totalmente diferente al de las fibrillas de amiloide. DUFFY¹³ ha descrito 8 enfermos con depósitos mesangiales y subendoteliales de unas fibrillas gruesas de 20 nm. que parecen adoptar una estructura tubular. Estas fibrillas son semejantes, aunque de mayor diámetro, a las descritas por Hsu¹⁴ en disposición preferentemente subendotelial y en menor grado mesangial, que tienen un espesor de 10-13 nm. y estructura tubular. Estos autores consideran que estas estructuras son inespecíficas y se asocian frecuentemente a lesiones de lámina rara interna de las membranas basales glomerulares. En nuestro caso la disposición de las fibrillas es preferentemente mesangial, carecen de estructura tubular, y el diámetro es algo menor. Todo ello permite afirmar que se trata de auténticas fibrillas de amiloide.

En conclusión, este caso ilustra la importancia de la microscopía electrónica como técnica diagnóstica fundamental en patología glomerular.

BIBLIOGRAFIA

1. Francis R. Amyloid in theory and practice of histological techniques. Ed. by Bancroft J. D. and Stevens D., p. 121-140. Churchill Livingstone. Edimburg, 1977.
2. Hill GS. Multiple myeloma, amyloidosis, waldenstrom's macroglobulinemia, cryoglobulinemias and benign monoclonal gammopathies. In Pathology of the kidney. Ed. by Heptinstall, pp. 993-1052. Little Brown. Boston, 1983.
3. Spargo BH, Szymour AE, Ordóñez NG. Amyloidosis. In Renal biopsy pathology with diagnostic and therapeutic implications. Ed. by Wiley medical publication, pp. 355-369. John Wiley. 30 London. Inc. 1980.
4. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. Medicine 1975;54:271-299.
5. Finkel PN, Kronenberg K, Pesce AJ, Pollak VE, Pirani CL. Adult Fanconi syndrome, amyloidosis and light chain proteinuria. Nephron 1973;10:1-12.
6. Rochman J, Lichtig C, Osterweill D, Tatarsky I, Eidelman S. Adult Fanconi's syndrome with RTA in association with renal amyloidosis

V. GUTIERREZ MILLET, B. MIRANDA, M. A. MARTINEZ

- occurrence in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Int Med* 1980;140:1361-1363.
7. McIntosh RM, Durante D, Gilboa N. Gammapatías: alteraciones glomerulares y tubulares. En *Patología renal en las enfermedades sistémicas*. 126-131, Wadi N, Suzi y Garabed Eknoyan, Ed. por Doyma, S. A., 1984.
 8. Jao N, Pollak VE, Morris J, Levy H, Pirani CL. Lipoid nephrosis, an approach to the clinico pathologic analysis. *Medicine* 1973;52:445-478.
 9. Ogg CS, Cameron JS, Williams DG, Turner DR. Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney. *Clin. Nephrol* 1981;15:9-13.
 10. Navas JJ. Microscopia electrónica diagnóstica. *Med Clí (Barc.)* 1983;9:391-393.
 11. Feiner H, Gallo G. Ultrastructure in glomerulonephritis associated with cryoglobulinemia. A report of six cases and review of the literature. *Am J Pathol* 1977;88:145-155.
 12. Yoshikawa N, Cameron AH, White RHR, Standing DM. Microfibrils in glomerulopathies of children. An ultrastructural study. *J Pathol* 1982;136:123.
 13. Duffy JL, Khurand E, Susin M, Gómez-León G, Churg J. Fibrillary renal deposits and nephritis. *Am J Pathol* 1983;113:279-290.
 14. Hsu HC, Churg J. Glomerular microfibrils in renal disease: A comparative electron microscopic study. *Kid Int* 1979;16:497-504.