

Glomerulonefritis con depósitos fibrilares no amiloideos

J. Fernández Alonso *, M. Ramos **, E. Andrada *, J. J. Castilla ** y J. Mateos **

Hospital General. Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío. Sevilla.

* Departamento de Anatomía Patológica.

** Servicio de Nefrología.

RESUMEN

Se presenta a un paciente con síndrome nefrótico, microhematuria, hipertensión arterial y rápida evolución a la insuficiencia renal.

Al microscopio óptico los glomérulos mostraban engrosamiento de la membrana basal capilar e incremento de matriz mesangial con algunas semilunas epiteliales.

La microscopía electrónica reveló extensa acumulación de microfibrillas en mesangio y membrana basal glomerular que inicialmente recordaban al amiloide, pero que se vio era diferente cuando se comparó estrictamente. La tinción con rojo Congo fue negativa.

Los datos clínicos y morfológicos son consistentes con los casos recientemente descritos de glomerulopatía con depósitos fibrilares no amiloideos.

Palabras clave: *Síndrome nefrótico. Microfibrillas no amiloideas. Glomerulonefritis con depósito de microfibrillas.*

GLOMERULONEPHRITIS WITH NON-AMYLOID FIBRILLARY DEPOSITS

SUMMARY

A patient with nephrotic syndrome, microscopic hematuria, arterial hypertension and severe renal insufficiency, is described.

The glomeruli showed thick capillary walls and increase in mesangial matrix with some crescent formation.

Electron microscopy revealed extensive accumulation of microfibrillar material in the mesangium and glomerular basement membranes that resembled amyloid but that on comparison with true amyloid was seen to be different. The Congo Red stainig was negative.

Clinical and morphological features are consistent with cases recently described of glomerulopathy with non-amyloid fibrillary deposits.

Key words: *Nephrotic syndrome. Non-amyloid microfibrils. Fibrillary renal deposits and nephritis.*

Recibido: 8-VIII-1986.

Versión definitiva: 14-V-1987.

Aceptado: 14-V-1987.

Correspondencia: Dr. M. Ramos Díaz.

Servicio de Nefrología.

Hospital General.

Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío.

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 Sevilla.

Introducción

En el contexto de una glomerulopatía, el hallazgo ultraestructural de un depósito masivo de fibrillas en los glomérulos plantea diversos diagnósticos diferenciales^{1, 2}. Ciertas características de las fibrillas, como su diámetro, forma, subestructura, patrón que adoptan y la relación que mantienen con las distintas áreas del glomérulo, son datos importantes sobre los que descansa su identificación precisa. Sin embargo, en ocasiones resulta imposible llegar a un diagnóstico exacto con el microscopio electrónico (ME), siendo necesario para ello el conocimiento de otros datos clínicos e histológicos.

La amiloidosis es una de las nefropatías que exhibe depósitos fibrilares más característicos, que permiten su diagnóstico mediante su detección al ME en ciertos casos que por motivos diversos habían pasado desapercibidos^{3, 4}. Recientemente, la existencia de una glomerulopatía con depósitos fibrilares de tipo amiloideo que dan negativa la tinción con rojo Congo ha venido tomando cuerpo^{1, 5-7}, hasta el punto de ser considerada por algunos como una nueva entidad anatomoclínica^{1, 7}.

Presentamos a continuación un nuevo caso, que creemos es el primero publicado en España, revisando los aspectos más importantes que plantea el diagnóstico diferencial con la amiloidosis, así como el cuadro clínico e histológico que le caracteriza.

Material y métodos

Se trata de un varón de veinticuatro años de edad, de profesión agricultor, que ingresó en nuestro hospital para estudio de síndrome nefrótico.

No refería antecedentes familiares ni personales de enfermedades previas. Comentaba haber padecido un año antes un cuadro de rinorrea, disfonía, febrícula y malestar general, que pareció autolimitarse. Desde entonces había acudido en varias ocasiones a su médico de cabecera por cefalea frecuente.

Un mes antes de su ingreso notó edemas, inicialmente palpebrales y posteriormente en miembros inferiores, acompañados de cefaleas y vómitos. Negaba hematuria y nunca antes le habían tomado la tensión arterial. Por este motivo acude a nuestro hospital.

A la exploración mostraba buen aspecto general, discreta palidez de piel y mucosas. TA de 200/135, con retinopatía hipertensiva grado III en el fondo de ojo.

Analíticamente destacaba anemia normocítica y normocrónica con hemoglobina de 10,2 g.; hematocrito del 31 % y hematíes de 3.500.000; test de Coombs negativo y coagulación normal. Destacaban las alteraciones bioquímicas propias de la insuficiencia renal con urea de 200 mg/dl.; creatinina de 9 mg/dl. y aclaramiento de creatinina de 7 ml/mn.

Proteínas totales de 5,2 g/dl. y albúminas de 2,5 g/dl., siendo el resto de la electroforesis normal. IgG, 570 mg.; IgA, 231mg/dl., e IgM, 170 mg/dl. C₃ y C₄ normales (124 y 36 mg/dl., respectivamente). Fenómeno LE, HBsAg, HBsAb, HBcAb y crioglobulinas fueron normales. Los títulos de ANA fueron débilmente positivos 1/40 y anti-DNA_n negativo. En orina presentaba proteinuria que oscilaba entre 4-6 g. por veinticuatro horas, microhematuria de catorce-veinte h/c., sin glucosuria, y el cultivo fue negativo.

La radiografía de tórax demostraba la existencia de hipertrofia ventricular izquierda y la nefrotomografía reveló dos riñones de tamaño, composición y contornos normales. La biopsia de piel sana estudiada por inmunofluorescencia fue negativa para banda lúpica. Se realizó biopsia renal percutánea. A los treinta días de su ingreso, el paciente fue incluido en programa de hemodiálisis periódica.

Dos cilindros renales fueron divididos para estudio de microscopía óptica (MO), inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME).

Para MO, cortes de tres micras fueron teñidos con HE, PAS, amilasa-PAS, tricrómico y rojo Congo. De 14 glomérulos presentes, nueve estaban en esclerosis terminal; en dos de ellos y tres de los cinco restantes, el espacio urinario aparecía ocluido por proliferación extracapilar. Los glomérulos no esclerosados mostraban incremento mesangial por material PAS positivo, fucsínófilo, que con frecuencia afectaba a los capilares glomerulares en la vertiente epitelial. Dicho material en ningún momento recordaba al amiloide ni por su textura ni por el cortejo de lesiones acompañantes. Las tinciones de rojo Congo, practicadas una vez conocido el resultado del ME, resultaron negativas repetidamente. El intersticio aparecía muy fibrosado con ocasionales células redondas. En los túbulos, la membrana basal estaba engrosada y de contorno irregular y con frecuencia aparecía aplanada. Los vasos mostraron moderada hiperplasia fibrosa subintimal (fig. 1).

El estudio de IF incluyó los antiseros fluoresceinados IgG, IgA, IgM, C₃ y fibrinógeno. En los siete glomérulos no esclerosados se detectó reacción difusa con IgG y C₃ de 3 + /3 + de intensidad, afectando tanto al mesangio como a los capilares, adoptando un patrón inespecífico con ocasionales tractos lineales discontinuos y pequeños nodulillos. Con C₃ hubo de manera ocasional reacción en la cápsula de Bowman. No se detectó fluorescencia en túbulos, vasos ni intersticio. IgG, IgM y fibrinógeno fueron negativos.

El cilindro procesado para ME fue fijado en glutaraldehído y postfijado en tetróxido de osmio. Los cortes finos fueron teñidos con acetato de uranilo y examinados en un microscopio Philips 300. Se estudiaron dos glomérulos, mostrando ambos aumento del área mesangial y engrosamiento de la membrana basal de los capilares por material electrondenso con aspecto fibrilar, ya a bajos aumentos (fig. 2). Dicho



Fig. 1.—Glomérulo mostrando proliferación extracapilar que oblitera por completo el espacio urinario, con cambios predominantemente esclerosis endocapilares. El espacio intersticial muestra fibrosis y en los túbulos se advierten cambios atróficos (PAS 320 X).

material aparecía dispuesto sobre los tractos basales mesangiales y en la pared de los capilares se disponía tanto en el seno de la membrana basal como en la vertiente subepitelial, a modo de nódulos extensos. Las fibrillas que lo constituían eran rectas, no ramificadas y aparecían dispuestas de manera entrecruzada al azar (fig. 3). Las medidas efectuadas sobre fotografías de aumento conocido por medio de una lente con reglilla graduada resultaban en la mayor parte de las mismas ser de un diámetro de alrededor de 20 nm. No se detectaron depósitos electrondensos granulares. La búsqueda de fibrillas en otras localizaciones (cápsula de Bowman, arteriolas y basales tubulares) fue infructuosa.

Discusión

Presentamos a un paciente con un cuadro clínico caracterizado por síndrome nefrótico con microhematuria e hipertensión arterial, que evolucionó rápidamente a la insuficiencia renal y cuyo estudio histopatológico objetivó un incremento de matriz mesangial con proliferación extracapilar, observándose al ME la existencia de unas microfibrillas de características definidas, siendo la tinción de rojo Congo negativa.

Revisando la literatura hemos encontrado publicados 13 casos de glomerulopatías rojo Congo negativas, caracterizadas ultraestructuralmente por la presencia de estas microfibrillas^{1, 5-7}.

El cuadro clínico de todos estos pacientes se caracterizó por proteinuria, que en ocasiones fue de rango nefrótico^{1, 5/6}, microhematuria, que en tres casos eran macroscópicas¹; habitualmente hipertensión arterial (siete de los 13 casos) y una rápida evolución a la insuficiencia renal en cuatro pacientes. Llama la atención que en siete casos, al igual que en el nuestro, se detectaron generalmente títulos débiles de ANA y sólo en dos casos se describieron crioglobulinas^{6, 7} y gammapatía policlonal¹.



Fig. 2.—Panorámica ultraestructural de un área glomerular con acúmulos fibrilares en mesangio y espacio subepitelial, de mayor densidad electrónica que las membranas basales (11.700 X).

Asimismo, a nivel histopatológico existen características comunes en todos estos casos. Al MO aparece fundamentalmente un incremento mesangial por material PAS positivo, que en ocasiones afecta asas capilares de modo similar a la GN membranoproliferativa^{1, 7} y frecuentemente acompañado de semilunas epiteliales^{1, 6, 7}. En la IF se aprecia de forma casi universal depósitos de IgG y C₃ en mesangio y con menor frecuencia en asas capilares glomerulares^{1, 5-7}. Al ME se observan microfibrillas con algunas características similares a las amiloideas, como su carácter rectilíneo, no ramificante y de distribución azarosa y otros datos que las diferencian de éstas, como la dudosa periodicidad transversal⁷, diámetro generalmente de 20 nm superior al de las amiloideas⁸ y la ausencia de fibrillas en el espacio subendotelial, lugar típico del acúmulo de amiloide⁹. En la serie de mayor número de casos se describen como de estructura tubular¹. Sólo en uno de los trece casos se describen fibrillas fuera de los glomérulos en la membrana basal tubular¹ y solamente en tres casos^{1, 5} existieron depósitos electrondensos y granulares junto a los fibrilares.

Algunos autores, basados en las características clínicas y en la homogeneidad del cuadro histopatológico, han considerado estos casos como una posible entidad^{1, 7}. El diagnóstico diferencial con otras glomerulopatías caracterizadas por depósitos fibrilares se plantea fundamentalmente con la amiloidosis. La ausencia de enfermedades familiares y personales relacionadas con la misma, así como la evolución rápidamente progresiva a la insuficiencia renal, ciertamente inusual en la amiloidosis, la proliferación extracapilar es muy infrecuente, y renal, las diferencias desde un punto de vista clínico. En la amiloidosis, cuando aparece tiene una distribución muy local dentro del glomérulo¹⁰. El patrón de IF, consistente en esta entidad con un daño glomerular mediado por inmunocomplejos, tampoco recuerda al encontrado en la amiloidosis^{10, 11}. Desde un punto de vista ultraestructural, hemos comentado con anterioridad las



Fig. 3.—Detalle de las fibrillas glomerulares subepiteliales, de trayectos rectos no ramificados y dispuestas en manera desordenada. En el recuadro, detalle comparativo a los mismos aumentos de fibrillas de amiloidosis secundaria (37.500 X).

diferencias entre microfibrillas y las típicamente amiloideas.

Si consideramos el tamaño, forma, disposición y localización de las fibrillas, así como los datos clínicos y analíticos, otros diagnósticos posibles como crioglobulinemias^{1, 2, 12}, gammopatías^{1, 2, 13}, diabetes^{1, 5} u otras nefropatías con depósito de microfibrilla¹⁴ son más bien teóricos que reales. La distinción con otras microfibrillas descritas en nefropatías infantiles de muy diversas naturalezas¹⁵ parece evidente si tenemos en cuenta el cuadro clínico y la variabilidad en el tamaño y localización de aquellas.

En la actualidad no se conoce qué representan estos hallazgos y se han planteado dos posibles hipótesis. Una presume un origen en diversas proteínas (inmunoglobulinas, complemento, inmunocomplejo u otras proteínas séricas), las cuales bajo determinadas condiciones podrían precipitar y/o cristalizar¹. Es interesante comentar con respecto a esto la existencia de estructuras semejantes en tres casos de glomerulonefritis membranosa bien documentada^{16, 17}, lo que podría favorecer un origen en los inmunocomplejos. Sin embargo, la ausencia de depósitos densos granulares en la mayoría de casos que nos ocupan y falta de referencia a estas estructuras en las numerosas comunicaciones existentes sobre nefropatías mediadas por inmunocomplejos hacen improbable esta hipótesis o al menos obliga a tener en cuenta algún otro factor determinante^{1, 17}. Otra hipótesis las relaciona con fenómenos reparativos de tipo escleroso^{1, 17}. En apoyo de esta teoría se cita la aparición de fibrillas similares en el seno de diversos tejidos conectivos en rápido crecimiento¹⁷, pudiendo explicar esto el rápido curso evolutivo a la insuficiencia renal que se advierte en algunos casos y del que el nuestro es un buen ejemplo.

Creemos que el presente caso representa un ejemplo más de esta interesante glomerulopatía, que de no ser conocida podría confundirse con la amiloidosis renal, diagnóstico que cuando menos había sido sugerido en algunos casos^{6, 7}. Su existencia debe ser sospechada en aquellas glomerulopatías con depósitos ultraestructurales de microfibrillas que recuerdan al amiloide y resulten ser rojo Congo negativas⁷.

Bibliografía

- Duffy JL, Khurana E, Susin M, Gómez-León G y Churg J: Fibrillary Renal Deposits and Nephritis. *Am J Pathol* 113:279-290, 1983.
- Seymour AE, Canny A y Spargo BH: Thickening of Glomerular Capillary Walls: A Guide to Differential Diagnosis by Electron Microscopy. *Ultrastructural Pathol* 4:123-143, 1983.
- Navas JJ: Microscopía electrónica diagnóstica. *Med Clin (Barcelona)* 9:391-393, 1983.
- Gutiérrez Millet V, Miranda B, Martínez MA, Praga M, Andrés A, Nieto J, Bello I, Gutiérrez-Rodero F y Rodicio JL: Síndrome nefrótico por amiloidosis primaria diagnosticable únicamente por microscopía electrónica. *Nefrología* V, 4:327-330, 1985.
- Rosenmann E y Eliakim M: Nephrotic Syndrome Associated with Amyloid-like Glomerular deposits. *Nephron* 18:301-308, 1977.
- Panner BJ: Rapidly Progressive Glomerulonephritis and Possible Amyloidosis. *Arch Pathol Lab Med* 104:603-609, 1980.
- Sturgill BC, Bolton WK y Griffith KM: Congo Red-negative Amyloidosis-like Glomerulopathy. *Human Pathol* 16:220-224, 1985.
- Glennier GG: The basis of the Staining of Amyloid Fibers: Their Physico-Chemical Nature and the Mechanism of Their Dye-Substrate Interaction. En *Progr Histochem Cytochem* 13, 1:1-35. Gustav Fischer. Verlag, Stuttgart, NY, 1981.
- Dikman SH, Churg J y Kahn T: Morphologic and Clinical Correlates in Renal Amyloidosis. *Human Pathol* 12, 2:160-169, 1981.
- Hill G: Multiple Myeloma, Amyloidosis, Waldeström's Macroglobulinemia, Cryoglobulinemia, and Benign Monoclonal Gammopathies. En *Pathology of the Kidney*, vol. II, chapter 20, pp. 1014-1036. Robert H. Hepstintall. Little Brown Company. Boston. Toronto. Third Edition, 1983.
- Orfila C, Rakotoarivony J, Segonds A y Suc JM: Immunofluorescence Study of «non-Idiopathic» Renal Amyloidosis. *Hum Pathol* 14:362-367, 1983.
- Ben-Bassat M, Boner G, Rosenfeld J, Pick AI, Kahana M, Hazaz B y Hochman B: The Clinicopathologic Features of Cryoglobulinemic Nephropathy. *Am J Clin Pathol* 79, 2:147-156, 1983.
- Avasthi PS, Erickson DG, Williams RCJ y Tung KSK: Gammaglobulinemia Monoclonal Benign and Glomerulonephritis. *Am J Med* (ed. española) 5, 3:234-239, 1977.
- Hsu H-Ch y Churg J: Glomerular Microfibrills in Renal Disease: A Comparative Electron Microscopic Study. *Kidney Internat* 16:497-504, 1979.
- Yoshikawa N, Cameron AH, White RHR y Standing DM: Microfibrills in Glomerulopathies of Children. An Ultrastructural Study. *J Pathol* 136:123-131, 1982.
- Griffel B y Berheim J: Glomerular Deposits in Idiopathic Membranous Glomerulopathy. *Arch Pathol Lab Med* 104:56-57, 1980.
- Olesnicki L, Doty SB, Bertani T y Pirani CL: Tubular Microfibrills in the Glomeruli of Membranous Nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 108:902-905, 1984.