

Glomerulonefritis mesangiocapilar en un paciente con déficit congénito de antitrombina III (GNMC y déficit de AIII)

E. Lucas Guillén, A. Martínez Ruiz, J. García Villanova*, M. Lanuza** y M. Moreno***

Sección de Nefrología y *Servicio de Laboratorio. Hospital Rafael Méndez. Lorca. Servicios de **Nefrología y ***Hematología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

RESUMEN

Describimos el caso de un paciente de 15 años diagnosticado previamente de déficit congénito de antitrombina III, que presentó un síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica posterior que precisó de diálisis. El cuadro histológico se correspondía con una glomerulonefritis mesangiocapilar. La familia era portadora de un déficit congénito de antitrombina III, con amplio historial de fenómenos tromboembólicos en los hermanos del paciente. Los niveles de AIII persistieron por debajo de límites normales después de la desaparición de la proteinuria, y durante su estancia en diálisis peritoneal, demostrando que el paciente era portador del déficit familiar. Según nuestros datos, éste es el primer caso descrito de glomerulonefritis mesangiocapilar y déficit familiar de antitrombina III. Discutimos la posible relación patogénica entre ambas entidades.

Palabras clave: **Glomerulonefritis mesangiocapilar, déficit congénito de AIII., diálisis peritoneal, anticoagulación, tromboembolismo.**

MESANGIOCAPILLARY GLOMERULONEPHRITIS IN A PATIENT WITH INHERITED ANTITHROMBIN III DEFICIENCY

SUMMARY

We describe the case of a 15-year-old patient previously diagnosed as having inherited antithrombin III deficiency, who presented with a nephrotic syndrome and later chronic renal insufficiency that needed dialysis. The histological pattern corresponded with a mesangiocapillary glomerulonephritis. The family was affected by congenital antithrombin III deficiency with an extensive record of thromboembolic phenomena in the relatives of the patient. The level of antithrombin III remained below normal after the disappearance of proteinuria, and during his treatment with peritoneal dialysis, demonstrating that the patient had the familiar deficit.

Recibido: 31-III-97.
En versión definitiva: 10-IX-97.
Aceptado: 19-IX-97.

Correspondencia: Dr. E. Lucas Guillén.
Sección de Nefrología.
Hospital Rafael Méndez.
La Torrecilla. Lorca.
30800 Murcia.

According to our data, this is the first detected case of mesangiocapillary glomerulonephritis and familiar deficiency of antithrombin III. We discuss the possible pathogenic relationship between the two entities. A casual association can not be excluded.

Key words: Mesangiocapillary glomerulonephritis, inherited antithrombin III deficiency, peritoneal dialysis, thromboembolism, anticoagulation.

INTRODUCCION

Es conocido que en el síndrome nefrótico (SN) se produce un estado de hipercoagulabilidad, cuya causa es multifactorial¹⁻³. Uno de los factores relacionados con esta tendencia trombótica es el déficit de antitrombina III (AIII). Dicho déficit adquirido se produce tanto por pérdidas urinarias como por aumento del metabolismo renal de la AIII⁴⁻⁷.

Por otro lado, desde 1965 se han descrito más de 150 familias con déficit congénito de AIII. Su transmisión es autosómica dominante, y clínicamente se manifiesta por fenómenos tromboembólicos venosos en las extremidades inferiores y embolismo pulmonar en edades tempranas⁸⁻¹⁰. La heterogeneidad del defecto genético es considerable¹¹; la expresión fenotípica de dichos defectos se clasifica según se reduce la síntesis de la molécula activa (déficit tipo I) o se sintetice la molécula defectuosa, pero en cantidad normal (déficit tipo II)¹².

El riesgo de sufrir un episodio trombótico mayor se incrementa bruscamente entre los 15 y 30 años, por lo que se recomienda la anticoagulación profiláctica; el 85% de los portadores no tratados habrán desarrollado episodios trombóticos a la edad de 55 años⁸. Sin embargo, en recientes revisiones se piensa que dicha incidencia se sobreestima¹³.

Describimos el caso de un paciente de 15 años, portador de un déficit familiar de AIII, que desarrolló un SN cuya histología se correspondía con una glomerulonefritis mesangiocapilar (GNMC), y posteriormente una insuficiencia renal crónica terminal, que precisó tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria.

CASO CLINICO

Paciente de 15 años enviado en abril de 1991 por edemas en los párpados y extremidades inferiores de dos meses de evolución, y dolor en ambos hipocóndrios. Entre sus antecedentes familiares era conocida la existencia de un déficit congénito de AIII en su madre y uno de sus hermanos, manifestado en forma de tromboembolismo de pulmón en ambos casos. Tres meses antes del ingreso, se realizó estudio hematológico al paciente, que se muestra en la

tabla I. La determinación de niveles de actividad de AIII se realizó mediante la técnica de los substratos cromógenos (Dade® Cromogenic Antithrombin III, France), detectándose unos valores de 63% y 66% (valores normales para la técnica utilizada, entre 82-122%). En este momento, el paciente estaba asintomático, no tenía proteinuria y el sedimento de orina era normal.

Por problemas técnicos, no se realizaron determinaciones de AIII inmunorreactiva ni estudio genético de la familia.

Al ingreso, presentaba edemas generalizados, TA de 150/85, pulso de 90 por minuto, 18 respiraciones por minuto y fiebre de 38,5° C. De las exploraciones complementarias destacaban: proteínas totales de 3,5 g/dl, albúmina 1,8 g/dl, creatinina sérica de 1,3 mg/dl, LDH 441 U/l, colesterol 328 mg/dl, proteinuria entre 1-2 g/24 h, sedimento de orina con microhematuria y leucocitaria. Radiológicamente, unos riñones aumentados de tamaño, y un infiltrado en el lóbulo inferior del pulmón derecho. Ante la alta sospecha de trombosis de venas renales y tromboembolismo pulmonar, se realizó una angiografía digital en la que no se constató la existencia de trombosis en las venas femorales, ilíacas, cava, renales y tras cateterización selectiva, en ambas arterias pulmonares. El infiltrado pulmonar se resolvió con antibioterapia, siendo los hemocultivos negativos.

En la biopsia renal percutánea se observó la existencia de una importante proliferación endocapilar con tendencia a la lobulación, engrosamiento de

Tabla I. Estudio hematológico del paciente (febrero 1991).

Test	Resultado	Valor normal
Plaquetas	240.000 μ l	150-400.000 μ l
PTTA/control	30"/27'	-
T protrombina/control	11,7"/12,4'	-
Actividad protrombina	113%	70-110%
Fibrinógeno	593 mg/dl	150-400 mg
Factores II-VII-X	110%	80-120%
Proteína C anticoagulante	100%	75-130%
Proteína S anticoagulante	98%	62-131%
Test de protamina	Negativo	-
Antitrombina III	63%	82-122%

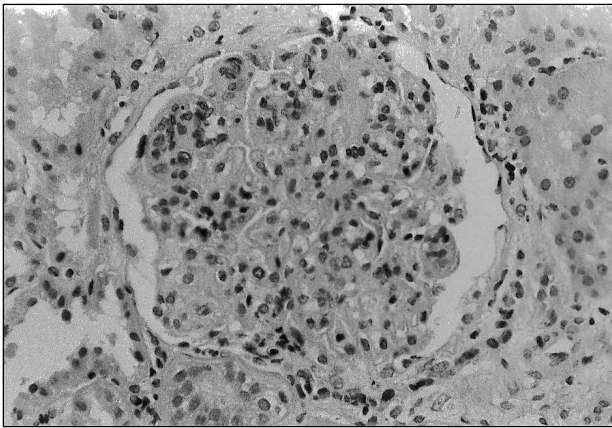


Fig. 1.—Glomerulonefritis mesangiocapilar, mostrando prolifera - ción con tendencia lobular (HE x 400).

pared y reducción de la luz capilar (fig. 1), y en la inmunofluorescencia, depósitos granulares en la membrana basal de IgG y C₃, e indicios de IgM, todo ello muy sugestivo de GNMC tipo I. No se realizó microscopia electrónica. La serología de hepatitis B y C fue negativa, y no se detectaron signos serológicos de enfermedad sistémica, incluido ANA, anti-DNA y crioglobulinas. C₃ 85 mg/dl, C₄ 32 mg/dl. Anticuerpos anticardiolipina (ACA) IgM menor de 12,5 mg (valor normal hasta 12,5 mg), IgG 65 mg (valor normal menor de 15 mg). La actividad de AIII era del 67%. Las cifras de AC AIIgG se normalizaron (menor de 15 mg) a las seis semanas del ingreso. El paciente fue anticoagulado con dicumarínicos por tiempo indefinido, persistiendo al alta la proteinuria y siendo el aclaramiento de creatinina de 65 ml/minuto.

La función renal se mantuvo estable durante el seguimiento, con cifras de creatinina entre 1,5 y 1,9 mg/dl, y aclaramientos entre 50 y 60 ml/min, y con proteinuria entre 4 y 6 g/día. En enero de 1994, tres años después del diagnóstico, sufrió un rápido deterioro de su función renal, en el transcurso de 4-5 meses; el paciente había abandonado voluntariamente el tratamiento anticoagulante. Una nueva biopsia mostró esclerosis glomerular global, fibrosis intersticial y atrofia tubular; no se observó proliferación extracapilar ni signos indirectos de trombosis venosa. No se realizó angiografía. Inició programa de diálisis peritoneal crónica con cicladora (CCPD), reinstaurándose el tratamiento anticoagulante. En la terminación posterior a su entrada en CCPD, la actividad AIII era del 71%.

Posteriormente, otros dos hermanos del paciente accedieron a realizarse el estudio hematológico, presentando valores de actividad de AIII de 69% y 54%, sin episodios trombóticos hasta el momento.

DISCUSION

Según nuestros datos, éste es el primer caso de ser crítico de asociación entre un déficit familiar de AIII y SN cuya histología correspondía a una GNMC.

Aunque el déficit adquirido de AIII es una de las causas reconocidas del estado de hipercoagulabilidad del SN, no es el principal ni se produce de manera constante¹⁻³. En un grupo de glomerulopatías con SN asociado estudiado por Alkjaersig y cols. en 84 niños, dicho déficit se observó casi exclusivamente en la esclerosis focal y segmentar¹⁴. Andre y cols. encontraron niveles de AIII normales en todos los pacientes con SN, que no se modificaron con el tratamiento esteroideo¹⁵. Otros autores incluso detectan un aumento de la actividad de AIII a expensas de otras proteínas¹⁶. Woo y cols. observaron una correlación significativa entre los niveles de AIII, daños histológico y grado de proteinuria en la nefropatía mesangial IgA¹⁷, proponiendo su utilización como marcador de actividad de la misma.

Por otro lado, aunque en diálisis peritoneal pueden producirse pérdidas diarias por el dializado incluso comparables a las pérdidas urinarias en el SN, los niveles de AIII son normales, e incluso aumentan en los casos con valores descendidos prediálisis^{18,19}. El mismo fenómeno se ha observado en pacientes que inician hemodiálisis con valores previamente bajos¹⁹, observándose un aumento de los complejos trombina-antitrombina III durante la hemodiálisis, probablemente por la activación de la coagulación producida por la técnica²⁰.

En nuestro paciente, el diagnóstico del déficit de AIII se realizó antes de la aparición de la proteinuria nefrótica, por lo que los valores descendidos de AIII no son atribuibles a la misma. Incluso después de iniciar diálisis peritoneal se mantuvieron por debajo de los límites normales. Las determinaciones tras el inicio del SN se realizaron con tratamiento anticoagulante; sin embargo, se acepta que los dicumarínicos no alteran de forma importante los valores de AIII, incrementándolos, por contra, en ocasiones¹². Todo ello confirma que el paciente es portador del déficit familiar.

Aunque reconocemos la probable coincidencia casual de ambas entidades, la hipótesis de su relación, al menos patogénica, es atractiva. Existen datos de que el sistema hemostático actúa como mediador en la lesión glomerular inmunológica²¹.

Se ha demostrado en estudios experimentales en ratas que la administración de AIII previene el desarrollo de nefritis²². Hipotéticamente, el déficit de AIII en nuestro paciente podría haber favorecido el desarrollo de la GNMC. Por otro lado, se ha comprobado que diversos factores implicados en la coagulación también contribuyen a la progresión inespecífica de la enfermedad.

pecífica de la insuficiencia renal crónica, tanto en estudios experimentales como en el hombre²³.

Desafortunadamente, el tratamiento anticoagulante en la GNMC se ha mostrado poco útil, y el pronóstico es malo a medio-largo plazo. Algunos autores encontraron alguna mejoría en la progresión de la insuficiencia renal con antiagregantes²⁴ o con antiagregantes más warfarina²⁵, pero estudios posteriores no lo confirman²⁶. En nuestro caso coincidió el abandono de la medicación con el deterioro en pocos meses de la función renal. Aunque en la segunda biopsia no se observaron datos indirectos de trombosis venosa (dilatación capilar, marginación leucocitaria, edema intersticial), no se puede descartar completamente la existencia de trombosis de venas intrarrenales o en otros territorios. Sin embargo, dada la existencia de lesiones de cronicidad importante, es posible que dichas lesiones progresaran durante años a nivel histológico con pocas alteraciones analíticas.

Otro hecho intrigante es la positividad transitoria para ACA tipo IgG, fenómeno descrito ocasionalmente en algunas glomerulopatías primarias y secundarias no asociadas a lupus eritematoso sistémico, y sobre todo en nefropatías agudas. Su significado permanece incierto, aunque se ha sugerido su relación con la respuesta inmune o como reactante inespecífico de fase aguda²⁷.

En conclusión, presentamos a un paciente con déficit familiar de AIII que presentó un SN secundario a una GNMC con evolución a la insuficiencia renal terminal. Aunque su asociación casual no puede descartarse, sugiere una relación entre el sistema de la coagulación y ciertas patologías glomerulares, que en la actualidad sigue sin estar completamente dilucidada.

BIBLIOGRAFIA

- Schafer AI: The hypercoagulable states. *Ann Int Med* 102: 814-822, 1985.
- Livio M: Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. En: Remuzzi G, Rossi EC (eds.). *Haemostasis and the kidney*. Butterworth, pp. 145-152. London, 1988.
- Cameron JS: Thromboembolic complications of the nephrotic syndrome. *Advances in Nephrology* 13: 75-114, 1984.
- Büller HT, Ten Cate JW: Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med* 87 (suppl. 3B): 44S-48S, 1989.
- Rostocker G, Parente T, Pech MA, Gouault-Heilmann M, Levent M, Intrator M, Branllec A, Lagrue G: Natural anticoagulant proteins in adult nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 29: 214-215, 1988.
- Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA: Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in nephrotic syndrome. *Am J Med* 65: 607-613, 1978.
- Fukui H, Taniguchi A, Sakamoto S, Kawahara S, Matsunaga T, Taira K, Tanaka S, Kamitsuji H: Antithrombin III in children with various renal diseases. *Pediatric Nephrology* 3 (2): 144-148, 1989.
- Hirsh J, Piovella F, Pini M: Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med* 87 (Supl. 3B): 34S-38S, 1989.
- Winter JH, Fenech A, Ridley W: Familial antithrombin III deficiency. *Q J Med* 51: 373-395, 1982.
- Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 13: 516-530, 1965.
- Lane DA, Olds RJ, Thein SL: Antithrombin III: summary of first database update. *Nucleic Acids Res* 22 (17): 3556-3559, 1994.
- Hoffman R: Hematology, basic principles and practice. Eds. Churchill Livingstone. pp. 1418-1420. New York, 1991.
- Blajchman MA: An overview of the mechanism of action of antithrombin and its inherited deficiency states. *Blood Coagul Fibrinolysis* 5 (Supl. 1): S5-S11, 1994.
- Alkjaersig N, Fletcher AP, Narayanan M, Robson AM: Course and resolution of the coagulopathy in nephrotic children. *Kidney Int* 31 (3): 772-780, 1987.
- Andre E, Voisin P, Andre JL, Briquel ME, Stoltz JF, Martinet N, Alexandre P: Hemorrhological and hemostatic parameters in children with nephrotic syndrome undergoing steroid therapy. *Nephron* 68 (2): 184-191, 1994.
- Serebrianyi VL, Ignatova MS, Degtiareva EM, Svetlov SI: Features of thrombophilia in nephrotic syndrome in children (abstract). *Paediatria* 1, 49-53, 1989.
- Woo KT, Lee EJ, Lau YK, Lim CH: Antithrombin III in mesangial IgA nephritis. *Throm Res* 40 (4): 483-487, 1985.
- Woo KT: Galloway memorial lecture. Platelet injury and antithrombin III in clinical nephrology. *Ann Acad Med Singapore* 14 (20): 394-403, 1985.
- De Stefano V, Triolo L, De Martini D: Antithrombin II loss in patients with nephrotic syndrome or receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. Evidence of inactive antithrombin III in urine of patients with nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 109 (5): 550-555, 1987.
- Yamazaki M, Asakura H, Saito M, Jokaji H, Uotani C, Kumabashiri I, Morishita E, Aoshima K, Sato T, Tsugabayashi Y: Relationship between elevation in the plasma concentration of elastase-alpha 1 proteinase inhibitor complex (E-alpha 1 PI) and haemostatic parameters during haemodialysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 6 (1): 5-10, 1995.
- Wilson CB: Renal response to immunologic glomerular injury. En: Brenner BM, Levine SA (eds.). *Brenner and Rector's the kidney*. Fifth edition. WB Saunders Company pp. 1253-1391. Philadelphia, 1996.
- Ogawa T, Inazu M, Omosu M, Hayashi S: Effects of anti-thrombin III on glomerulonephritis induced by anti-basement membrane antibody in rats. *Nippon Jnzo Gakkai Shi* 32 (3): 261-266, 1990.
- Cases A, Torra R, Escolar G: Papel de la hemostasia en la progresión de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 12 (Supl. 5): 33-36, 1992.
- Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V, Chesebro JH: Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 310: 1421-1426, 1984.
- Zimmerman SW, Moorthy AV, Dreher WH, Friedman A, Varanasi U: Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 75: 920-927, 1983.
- Donadio JV, Offord KP: Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 14: 445-451, 1989.
- Quereda C, García Otero G, Pardo A, Orte L, Rivera M, González A, Pascual J, Ortuño J: Prevalence of antiphospholipid antibodies in nephropathies not due to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 23 (4): 555-561, 1994.