

Glomerulopatías combinadas: comunicación de 2 casos pediátricos

Combined glomerulopathies: two pediatric cases

Dra. Diana Di Pinto^a, Dra. Ziomara Balbarrey^b y Dra. Marta Adragna^a

RESUMEN

La combinación de glomerulopatías es infrecuente en la población pediátrica. Su presencia debe ser sospechada en aquellos pacientes con una enfermedad glomerular de curso clínico atípico. La influencia a largo plazo sobre el deterioro funcional renal permanece incierta. Se presentan dos niños con características histológicas de glomerulopatía combinada.

Palabras clave: glomerulopatía membranosa, glomerulonefritis por IgA, niño.

ABSTRACT

Combined glomerulopathy is infrequent in pediatric patients. Its presence should be suspected in those patients with glomerulopathies with atypical course. The influence on the long-term renal impairment remains uncertain. Here we report two children with histological findings of combined glomerulopathy.

Key words: membranous nephropathy, glomerulonephritis IgA, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e688>

Cómo citar: Di Pinto D, Balbarrey Z, Adragna M. Glomerulopatías combinadas: comunicación de 2 casos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(5):e688-e691.

INTRODUCCIÓN

La glomerulopatía combinada (GC) es el hallazgo histológico de dos enfermedades glomerulares diferentes coexistentes o la superposición de una glomerulopatía secundaria dentro del curso de una original.¹ Se desconoce aún si la aparición de una segunda enfermedad glomerular no relacionada es una coincidencia

o si se trata de una entidad glomerular única diferente.^{1,2} Dado que existe limitada información sobre esta entidad en pediatría, se describe a dos niños con GC atendidos en el Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

CASO 1

Niño de 4 años, previamente sano, que consultó por macrohematuria asintomática de 10 días de evolución posterior a un episodio febril por infección de las vías aéreas superiores. Al momento de la consulta, el examen físico y su tensión arterial eran normales (90/60 mmHg); la macrohematuria había cedido. Los exámenes de sangre mostraron leucocitos: 12 800/mm³ (neutrófilos: 45%; linfocitos: 47%); hemoglobina: 11 g/dl; hematocrito: 32%; plaquetas: 589 000/mm³; urea: 52 mg/dl; creatinina: 0,7 mg/dl (filtrado glomerular renal estimado -FGRe- por fórmula de Schwartz: 85 ml/min/1,73 m²); albúmina: 4,3 g/dl; colesterol total: 180 mg/dl; triglicéridos: 90 mg/dl; C3: 200 mg/dl (98-150 mg/dl); C4: 40 mg/dl (15-30 mg/dl); y antiestreptolisina O (ASTO): 53 UI/ml (< 240 UI/ml). El sedimento urinario presentaba > 100 glóbulos rojos por campo y 20 leucocitos y, en la orina de 24 horas, se encontraban 150 mg/kg/día de proteinuria (normal: < 5 mg/kg/día) y 3 mg/kg/día de calciuria (normal: < 4 mg/kg/día). La prueba rápida para estreptococo β-hemolítico de grupo A en fauces fue negativa. Por ecografía, ambos riñones eran de tamaño normal, hiperecogénicos y con disminución de la diferenciación corticomedular. Se aisló *Escherichia coli* en el urocultivo, por lo que recibió cefalexina. Luego de dicho tratamiento, normalizó el FGRe (125 ml/min/1,73 m²; creatinina: 0,47 mg/dl), la proteinuria (3 mg/kg/día) y la ecografía renal, por lo que se adoptó una conducta expectante.

En los meses siguientes, presentó episodios recurrentes de macrohematuria precedidos por infecciones respiratorias febriles y mantuvo normales sus parámetros de laboratorio y su presión arterial. A los 8 meses de evolución, repitió el episodio de macrohematuria con síndrome nefrótico humoral (albúmina: 2,3 g/l; proteinuria: 235 mg/kg/día; hipercolesterolemia:

a. Servicio de Nefrología.

b. Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Diana Di Pinto: dianadipinto@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-1-2018

Aceptado: 23-5-2018

314 mg/dl; e hipertrigliceridemia: 163 mg/dl). Las determinaciones de C3 (204 mg/dl), C4 (22 mg/dl), ASTO (45 UI/ml) y creatinina (0,48 mg/dl) fueron normales. Se realizó una biopsia renal, y se observó, por microscopía óptica (25 glomérulos), una proliferación endocapilar segmentaria, engrosamiento de la membrana basal capilar glomerular con formación de espículas y burbujas, depósitos fucsínófilos lineales o granulares en la vertiente epitelial de la membrana basal glomerular (sugestivos de *humps*) y aislados leucocitos polimorfonucleares (Figura 1 y 2). La inmunofluorescencia mostraba depósitos de inmunoglobulina G (IgG) en la membrana basal capilar (++++/++++), de inmunoglobulina A (IgA) en el mesangio (trazas), de inmunoglobulina M (IgM) en el mesangio (+/++++), de C3 en la membrana basal capilar (+++/++++) y fibrinógeno negativo. El diagnóstico fue glomerulopatía membranosa estadio II con glomerulonefritis posinfecciosa superpuesta. Se descartaron causas secundarias de glomerulopatía membranosa (hepatitis B y C negativas y anti ácido desoxirribonucleico -anti-ADN- negativo) y se indicó enalapril a razón de 0,2 mg/kg/día con remisión del síndrome nefrótico al mes. El paciente no repitió los episodios de macrohematuria y, actualmente, se encuentra sin proteinuria ni microhematuria y con función renal normal, y recibe enalapril.

CASO 2

Niña de 2 años, previamente sana, que se internó por edemas periféricos y oliguria de 48 horas. Se encontraba normotensa (90/60 mmHg) y, en el laboratorio, presentaba leucocitos: 15 600/mm³; hemoglobina: 12,9 g/dl; hematocrito: 38,2%; plaquetas: 492 000/mm³; urea: 25 mg/dl; creatinina: 0,16 mg/dl; calcio: 7,8 mg/dl; albúmina: 1,3 g/dl; colesterol total: 347 mg/dl; y triglicéridos: 1079 mg/dl. En la orina, se detectó proteinuria masiva (cociente proteinuria/creatininuria: 17) sin hematuria. Los niveles de C3 (172 mg/dl) y C4 (25 mg/dl) fueron normales; anticuerpos antinucleares (FAN) y serologías negativas (virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, hepatitis B, hepatitis C y sífilis). La ecografía renal fue normal. Con diagnóstico de síndrome nefrótico primario, recibió metilprednisona oral a razón de 2 mg/kg/día en forma continua por 45 días y 1,5 mg/kg/día en forma alterna otros 45 días, sin remisión. Posteriormente, recibió 3 meses de ciclofosfamida (2 mg/kg/día) con enalapril (0,2 mg/kg/día) y, por corticorresistencia, simultáneamente, se realizó la biopsia renal. La microscopía óptica (22 glomérulos) presentaba un leve incremento de matriz y células mesangiales, engrosamiento de la membrana basal capilar con formación de burbujas y presencia de histiocitos xantomizados focales (Figura 3). La inmunofluorescencia

FIGURA 1. Se observan depósitos fucsínófilos lineales o granulares (*humps*) en la vertiente epitelial de la membrana basal capilar (microscopía óptica, tinción tricrómica de Masson)

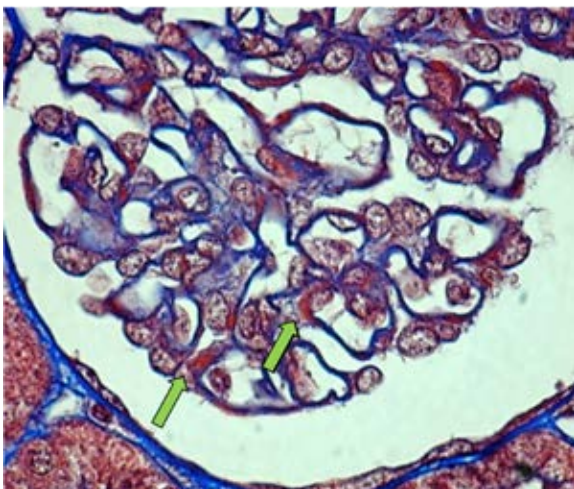
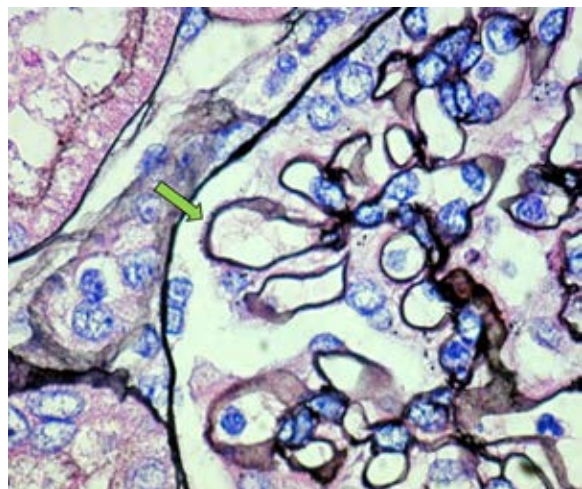


FIGURA 2. Se observa el engrosamiento de la membrana basal capilar con formación de espículas y burbujas (microscopía óptica, tinción metenamina de plata)



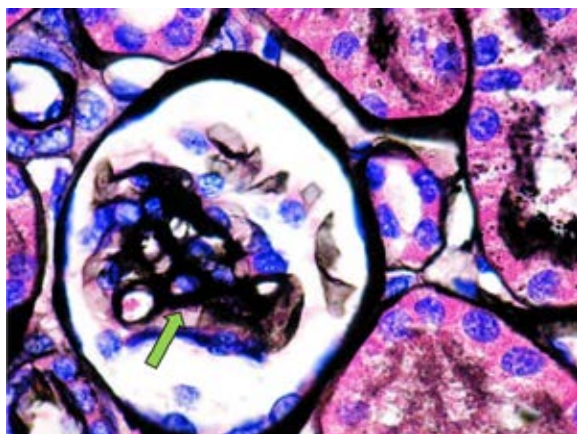
mostraba depósitos granulares de IgG en la membrana basal de los capilares glomerulares (+++-++++/++++) y de IgA en el mesangio (+++-++++/++++), C3 negativo, IgM en el mesangio (++-+++ /++++) y fibrinógeno negativo. Se diagnosticó glomerulopatía membranosa en estadio inicial con depósitos mesangiales de IgA. Por la falta de respuesta a la ciclofosfamida, recibió un nuevo ciclo de metilprednisona oral (2 mg/kg/día en forma continua durante 4 semanas y luego 1,5 mg/kg/día en forma alterna durante otras 4 semanas) y alcanzó la remisión completa. Actualmente, se encuentra sin proteinuria y recibe enalapril como renoprotección.

DISCUSIÓN

Nuestros pacientes con GC presentaron cuadros clínicos diferentes. El primer caso corresponde a un niño con macrohematuria recurrente que desarrolló síndrome nefrótico. Su biopsia renal reveló una glomerulopatía membranosa estadio II con una glomerulonefritis posinfecciosa superpuesta. Esta última se sospechó por la presencia de proliferación endocapilar e infiltrado de polimorfonucleares asociado a imágenes sugestivas de *humps*. Notablemente, sus niveles de C3 fueron normales. Este hallazgo se observó hasta en el 10% de las glomerulonefritis posinfecciosas en pediatría.³

En tanto que el otro corresponde a una niña con síndrome nefrótico resistente a esteroides y ciclofosfamida, con el hallazgo de glomerulopatía membranosa en estadio inicial, coexistente con nefropatía por IgA.

FIGURA 3. Se observa el engrosamiento de la membrana basal capilar con formación de burbujas aisladas (microscopía óptica, tinción metenamina de plata)



Existe escasa información sobre la GC, especialmente, en pediatría.^{1,2,4} Cheong et al. encontraron, en 294 niños, 9 casos de GC (3,1%).¹ En adultos, Monga y colaboradores hallaron 9 casos de GC entre 1715 biopsias de pacientes adultos (0,5%),⁵ y Bertani, 7 entre 105 biopsias renales (7%).⁶

La nefropatía por IgA es la glomerulopatía que, con mayor frecuencia, coexiste con otras, tanto original como superpuesta.¹ En la serie de Cheong, 4 de los 9 pacientes presentaban esta glomerulopatía como uno de sus componentes (45%),¹ mientras que, en la de Monga, se observó en 6 casos (65%).⁵ La nefropatía por IgA se asocia, en primer lugar, con la glomerulonefritis posinfecciosa¹ y, en segundo lugar, con la nefropatía membranosa, como ocurrió en uno de nuestros pacientes.^{1,2,7-11} Más raramente, se encontró junto con glomerulonefritis asociada a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA).^{1,12} Es interesante la observación de Jennette et al., quienes reportaron a dos hermanos con nefropatía membranosa con depósitos mesangiales de IgA y sugirieron que los factores genéticos podrían estar involucrados en estas dos afecciones.^{9,11}

La glomerulopatía membranosa es la segunda nefropatía que coexiste con otra enfermedad glomerular tanto original como superpuesta, más frecuentemente, con nefropatía por IgA.¹ Monga et al., la describieron como la segunda en frecuencia (4 pacientes, 44%).^{1,5} En la mayoría de los casos, era idiopática, pero existía la asociación con hepatitis B, enfermedades autoinmunes y un caso de artritis reumatoidea tratada con sales de oro y penicilamina.^{2,8,13} Hu et al., describieron la mayor serie de casos.⁸ Eran 9 pacientes adultos con proteinuria masiva, 7 de ellos con microhematuria y 6 con caída de FGRe.⁸ Sus biopsias se caracterizaban por un engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular, proliferación y expansión mesangial leve, depósitos granulares de IgG en los capilares glomerulares y de IgA en el mesangio, similar a nuestro segundo caso clínico.⁸ La microscopía electrónica confirmó la presencia de depósitos granulares electrodensos a nivel subepitelial y mesangial.⁸ En todos los casos, se constató la presencia del antígeno podocitario PLA2R (receptor de la fosfolipasa A2) en los glomérulos y niveles séricos elevados de anticuerpos IgM contra el receptor de la fosfolipasa A2 (anti-PLA2R), ambos considerados marcadores específicos para el diagnóstico de glomerulopatía

membranosa primaria.⁸ En nuestros dos pacientes, estos últimos estudios no fueron realizados.

Otras combinaciones descritas son con la nefritis anti membrana basal, glomerulonefritis con semilunas, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y glomerulonefritis asociada a ANCA.¹

Nuestros dos pacientes presentaron nefropatía membranosa como uno de sus componentes. Además, es remarcable que solo han sido descritos dos pacientes con nefropatía membranosa asociada a glomerulonefritis posinfecciosa, por lo que, en este trabajo, se comunica el tercer caso con dicha asociación.^{1,13,14}

No hay evidencia de que la presencia de GC empeore el pronóstico renal de los pacientes más allá de lo que se espera para cada entidad aislada.^{2,12,15} Se desconoce si la aparición de una segunda glomerulopatía es coincidencia o se trata de una entidad glomerular única diferente con un mecanismo patogénico común.^{2,12}

En conclusión, las GC son infrecuentes en los niños y su presentación es muy variable, por lo que es necesaria la biopsia renal para su diagnóstico definitivo. Pese a que la evolución a largo plazo de GC es incierta, nuestros pacientes mantuvieron la función renal normal a lo largo del seguimiento. ■

REFERENCIAS

- Cheong H, Cho HY, Moon KC, et al. Pattern of double glomerulopathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(4):521-7.
- Stokes MB, Alpers CE. Combined membranous nephropathy and IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(4):649-56.
- Trivedi M, Pasari A, Chowdhury, et al. The epidemiology, clinical Features, and outcome of infection-related glomerulonephritis from East India: A Single Center Experience. *Indian J Nephrol* 2017; 27(4):307-12.
- Nishida M, Kato R, Hamaoka K. Coexisting Membranous Nephropathy and IgA Nephropathy. *Fetal Pediatr Pathol* 2015; 34(6):351-4.
- Monga G, Mazzucco G, Barbiano di Belgiojoso G, et al. Pattern of double glomerulopathies. A clinicopathologic study in nine nondiabetic patients. *Nephron* 1990; 56(1): 73-80.
- Bertani T, Mecca G, Sacchi G, et al. Superimposed nephritis: a separate entity among glomerular diseases? *Am J Kidney Dis* 1986; 7(3):205-12.
- Chen X, Chen Y, Shi K, et al. Comparison of prognostic, clinical, and renal histopathological characteristics of overlapping idiopathic membranous nephropathy and IgA nephropathy versus idiopathic membranous nephropathy. *Sci Rep* 2017; 7(1):11468.
- Hu R, Xing G, Wu H, et al. Clinicopathological features of idiopathic membranous nephropathy combined with IgA nephropathy: a retrospective analysis of 9 cases. *Diagn Pathol* 2016; 11(1):86.
- Jennette JC, Newman WJ, Diaz-Buxo JA. Overlapping IgA and membranous nephropathy. *Am J Clin Pathol* 1987; 88(1):74-8.
- Doi T, Kanatsu K, Nagai H, et al. An overlapping syndrome of IgA nephropathy and membranous nephropathy? *Nephron* 1983; 35(1):24-30.
- Miyazaki K, Miyazaki M, Tsurutani H, et al. Development of IgA nephropathy 14 years after diagnosis of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(1):140-3.
- Wang SX, Zou WZ, Yang L, et al. Clinicopathologic features of membranous nephropathy coexisting with IgA nephropathy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2007; 36(3):171-4.
- Matsuda J, Nagayama I, Yamaguchi Y, et al. A case of crescentic poststreptococcal acute glomerulonephritis (PSAGN) accompanied by membranous nephropathy. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2013; 55(4):567-73.
- Wu MJ, Osanloo EO, Molnar ZV, et al. Poststreptococcal Crescentic Glomerulonephritis in a patient with preexisting membranous glomerulonephropathy. *Nephron* 1983; 35(1):62-5.
- Nishida M, Kato R, Hamaoka K. Coexisting Membranous Nephropathy and IgA Nephropathy. *Fetal Pediatr Pathol* 2015; 34(6):351-4.