Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

CASOS CLÍNICOS

ID CA-062

Síndrome nefrítico asociado a infecciones respiratorias en adulto joven

Marta Martínez Chillarón[1], **Alícia Molina Andújar**[1], **Adriana García-Herrera**[2]

[1] Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

[2] Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

Actualizado el **15 de julio de 2022**

Palabras clave: Glomerulonefritis C3

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Marta Martínez Chillarón, Alícia Molina Andújar, Adriana García-Herrera. Síndrome nefrítico asociado a infecciones respiratorias en adulto joven. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2022 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/sindrome-nefritico-asociado-a-infecciones-respiratorias-en-adulto-joven/

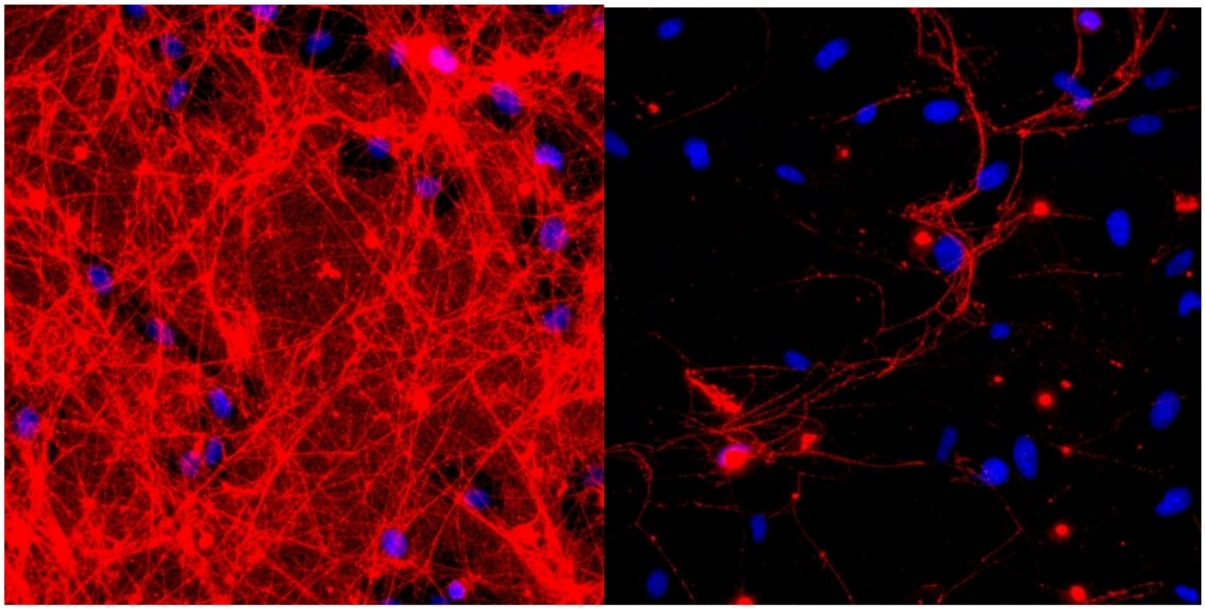
CONTENIDO

Introducción 1
Caso clínico 2
Comentario 5
Referencias 6

Introducción

La glomerulopatía C3 (GPC3) se consideró inicialmente un tipo de glomerulonefritis membranoproliferativa pero, la aparición de otros patrones histológicos con depósitos predominantes de C3 en la inmunofluorescencia y la demostración de la implicación de alteración de la vía alternativa del complemento (VAC), han modificado su definición. (NAD: Glomerulonefritis asociadas a alteraciones del complemento) Actualmente el diagnóstico se basa en la presencia de depósitos intensos, aislados o claramente predominantes de C3 en la inmunofluorescencia, que posteriormente según los hallazgos en la microscopía electrónica se clasificará en glomerulonefritis C3 (GNC3) o enfermedad por depósitos densos (EDD) (NAD: Glomerulonefritis asociadas a alteraciones del complemento. Figura 3). Su espectro de presentación es muy variado: síndrome nefrítico con diversos grados de afectación renal, proteinuria acompañada o hematuria aislada... Las manifestaciones pueden estar precedidas por infecciones respiratorias lo que, en un niño o adulto joven, nos obliga a introducir un elemento nuevo en el diagnóstico diferencial clásico.

Figura 2. *Imagen de inmunofluorescencia que muestra el depósito de C5b-9 (rojo) en un cultivo de células endoteliales (HMEC-1, núcleos en azul) inducido por plasma activado de la paciente (imagen izquierda) y de muestra control (derecha)*



A propósito de un caso de síndrome nefrítico asociado a infección respiratoria en adulto joven, revisaremos las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y tratamiento de la GPC3.

Caso clínico

Mujer de 27 años, sin antecedentes de interés, acude a urgencias porque 3 días antes había comenzado con odinofagia y fiebre de hasta 38.5 ºC, apareciendo orinas colúricas el segundo día. Negaba síndrome miccional. Inicialmente acudió a otra consulta médica privada donde los análisis mostraron creatinina plasmática (Crp) de 1.2 mg/dl con FG de 60/ml/min/1.73m2 y sedimento urinario patológico (>200 hematíes por campo y 30-50 leucocitos/campo); en la ecografía reno-vesical todo era normal. Recibió tratamiento antibiótico oral ante la sospecha de amigdalitis bacteriana con mejoría de la odinofagia, pero ante la persistencia de orinas colúricas, acudió a nuestro hospital. Reinterrogada, refería un cuadro de hematuria coincidiendo con infección respiratoria dos años atrás, que se autolimitó en 48 h. En última analítica, realizada 5 meses antes del episodio actual, presentaba una Crp de 0.7 mg/dl.

En la exploración física: PA 120/87 mmHg, Tª 37.4ºC, SatO2 basal 96%. Amígdalas eritematosas, sin exudados y sin adenopatías latero-cervicales. Ausencia de edemas.

Exploraciones complementarias iniciales:

– Análisis sangre: Crp 2.21 mg/dl, FGe 29 ml/min, Proteína C reactiva 6.22 mg/dl, VSG 42 mm/h, sin otras alteraciones en hemograma ni bioquímica.

– Análisis de orina: Hematíes 120-200/campo, leucocitos 10-20/campo. Cociente proteínas/creatinina 1500 mg/g (375 mg/gr de albúmina).

Se orientó como un síndrome nefrítico e ingresó a cargo de nefrología para completar estudio pautando sueroterapia ante la posible obstrucción intratubular por hematuria macroscópica y tratamiento antihipertensivo. Una vez en planta se ampliaron las pruebas:

-Serologias víricas y anticuerpos antiestreptolisina negativos.

-Inmunidad: IgA 1.68 g/l, IgM 0.94 g/l, complemento normal (C3 0.9 g/l, C4 0.28 g/l) y CH50 elevado (>65 u/ml). Resto de pruebas de autoinmunidad sin alteraciones (incluidos ANCAs y anti-MBG).

-Biopsia renal: glomerulonefritis C3 dominante con patrón de lesión necrotizante segmentario y cambios de necrosis tubular aguda con abundantes cilindros hemáticos en su interior, sin evidencia de cambios crónicos (Figura 1) (Figura 2).

Figura 1

A. Glomerulo con imagen de necrosis segmentaria Tinción Plata Metenamina 400X.

B. Hipercelularidad endocapilar (⇨) con hiperplasia del epitelio visceral reactivo (➡), sin criterio de semilina

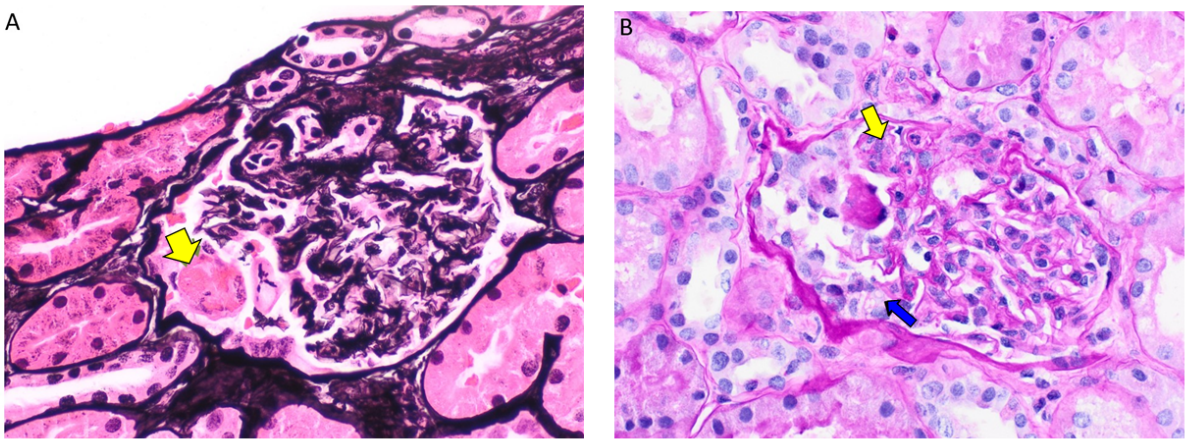
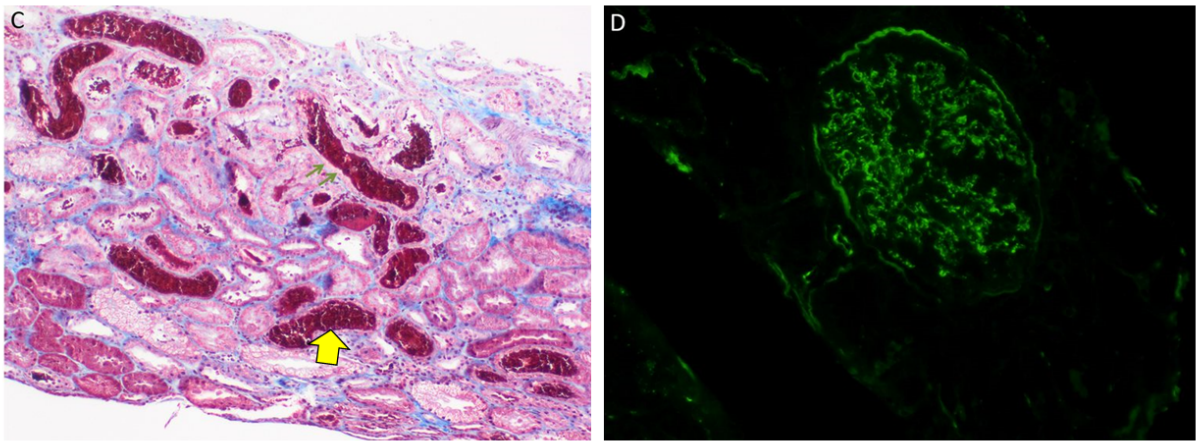


Figura 2

C. Abundantes túbulos dilatados con epitelio adelgazado y cilindros hemáticos en su interior. Tinción de tricrómico 100X

D.Inmunofluorescencia directa. Depósito de C3 granular fino y grueso mesangial con extensión a capilares glomerulares y membranas basales tubulares con patrón parcheado. 200X



En análisis sucesivos se observó una discreta mejoría de la función renal (que se mantuvo con Crp de 1.8 mg/dl y FGe de 40 ml/min) y persistencia de hematuria (>200 hematíes/campo). Por ello y con los resultados de la biopsia, 10 días después del inicio de los síntomas, se decidió iniciar tratamiento con prednisona a 0.4 mg/kg (30 mg/día) además de IECA como antiproteinúrico y nefroprotector.

Para completar el estudio etiológico se solicitaron:

-Proteinograma e inmunofijación sérica y en orina: normales.

-Crioglobulinas: negativas.

-Complemento: C3 discretamente disminuido (0.81 g/l), con C4 normal y CH50 aumentado (>65), C5b9 elevado (334 ng/ml) y actividad de vía alterna de complemento normal.

– Estudio funcional de la fase terminal del complemento mediante evaluación del depósito endotelial de C5b9: positivo con niveles 2.8 veces superiores al control (Figura 3)

-Se encuentra pendiente de estudio genético, detección de factor C3 nefrítico y microscopía electrónica.

En la anamnesis dirigida refiere que un primo hermano padece púrpura trombocitopénica autoinmune con alteración de la VAC y descenso de C3.

Tras dos semanas desde el inicio de tratamiento con prednisona mejora la función renal (Crp 0.97 mg/dl, FG 80 ml/min/1.73m2) y la proteinuria (cociente proteínas/creatinina 522 mg/g [99 mg albúmina]) aunque con persistencia de microhematuria >200 hematíes/campo. Se mantiene un mes con 30 mg/día de prednisona y se inicia pauta descendente, introduciendo micofenolato de mofetilo (MMF) a dosis 500 mg/12h. Tras un mes de doble tratamiento, sigue mejorando la proteinuria (177 mg/g), aunque con persistencia de hematuria (150-200 hematíes/campo) por lo que se intensifica el tratamiento con MMF a 500 mg/8h.

Comentario

Presentamos el caso de una GPC3 precedida por una infección respiratoria que obliga a realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías a las que estamos más acostumbrados.

La GPC3 es una entidad clínico-patológica con una incidencia de entre 1 y 3 casos por millón de habitantes/año y que se diagnostica principalmente en la infancia y primeras décadas de la edad adulta. Se considera secundaria a la desregulación de la VAC, que se manifiesta con depósito de C3 y sus productos de escisión en los glomérulos. La activación anómala del complemento se debe a mutaciones de las proteínas reguladoras de la VAC o a la presencia de autoanticuerpos frente a éstas (principalmente C3 nefrítico o factor H (NAD: Glomerulonefritis asociadas a alteraciones del complemento. Figura 3).

La primera forma de presentación clínica en nuestra cohorte española es el síndrome nefrótico (52%), seguida de síndrome nefrítico (32%) y puede estar precedida de infecciones respiratorias, como es el caso que nos ocupa. El diagnóstico diferencial clásico del síndrome nefrítico asociado a infecciones respiratorias en el adulto joven ha sido la glomerulonefritis postestreptocócica (GPS) y la nefropatía IgA (NIGA) (NAD: Síndrome clínicos en nefrología. Tabla 6). Los datos esenciales del diagnóstico diferencial se recogen en (Tabla 1). En nuestro caso, el primer diagnóstico a pensar fue NIGA, debido a su alta prevalencia, a la cronología de los eventos y a la normalidad del complemento en los primeros análisis. Hay que tener en cuenta que valores de C3 normales no excluyen el diagnóstico de CPC3 por lo que, si la sospecha es alta es recomendable repetir su determinación; de hecho en nuestra paciente, la segunda determinación constató C3 bajo apoyando el diagnóstico final. La hipocomplementemia C3 ocurre en el 50% de las GPC3, lo que obliga a diferenciarlo de la GPS. La recuperación incompleta de la función renal o la persistencia de una concentración baja de C3 8 semanas después del diagnóstico inicial debe hacer sospechar la existencia de una GPC3 frente a una GPS[1].

Tabla 1: Diagnóstico diferencial clínico del síndrome nefrítico asociado a infecciones respiratorias en el adulto joven

	NIGA	GPS	GC3
Tiempo de latencia desde la infección	<48h	1-3 semanas	<48h
Recurrencia	Frecuente	No	Frecuente
Antecedentes familiares	Frecuentes	No	Frecuentes
Consumo de C3	Infrecuente	Frecuente, no persistente	Frecuente, persistente

Para el diagnóstico es fundamental la realización de una historia clínica completa, interrogando sobre antecedentes familiares de enfermedad renal o autoinmunidad. En este caso, se recoge un antecedente familiar que padece púrpura trombocitopénica autoinmune con alteración de la VAC y descenso de C3. Pero, como demuestra este caso, la biopsia renal es imprescindible. El patrón en la microscopia óptica es variable (NAD: Glomerulonefritis asociadas a alteraciones del complemento. Figura 4), y el diagnóstico viene dado por el depósito granular membranoso y/o mesangial aislado o predominante de C3 en la inmunofluorescencia

directa. En nuestro caso, se identificó depósito de C3 con un patrón de lesión necrotizante segmentario y cambios de necrosis tubular aguda. La microscopia electrónica diferenciará la glomerulonefritis C3 de la EDD.

Una vez realizado el diagnóstico por biopsia es necesario realizar estudio de anticuerpos y estudio genético relacionado con la VAC así como descartar gammapatía monoclonal, ya que puede actuar como autoanticuerpo sobre todo en mayores de 50 años y se requiere un tratamiento específico.

El tratamiento más apropiado está todavía en discusión. Por un lado, se requiere un adecuado control de la hipertensión y la proteinuria (en un rango <500 mg/día), para ello se utilizan principalmente los IECAS; a raíz de los buenos resultados de los iSGLT2 en otras patologías glomerulares con en la NIGA, se podría valorar su uso si, a pesar de los IECAS, persiste proteinuria. Por otro, si no existe gammapatía monoclonal y hay disfunción renal y/o persiste sedimento activo o proteinuria >500 mg/día, sin datos de cronicidad en la biopsia, se sugiere administrar prednisona oral 0,5-1 mg/kg/día durante 1-2 semanas, seguido de una disminución lenta durante 3-4 meses, y MMF 1.000-2.000 mg/día durante un período de un año o como terapia de mantenimiento indefinida.

En cuanto al pronóstico, según una reciente serie española, el 100% de los pacientes estudiados en tratamiento con prednisona y micofenolato, mantuvieron la función renal a los 10 años. Entre factores de riesgo analizados que predicen una peor evolución renal destacan: la severidad de las lesiones histológicas, mayor edad y mayor deterioro de la función renal en el momento de debut.

Con estas bases, nosotros optamos por tratar y aunque la rápida mejoría de función renal que encontramos probablemente esté en relación con la resolución de la hematuria macroscópica que condicionó una necrosis tubular aguda con abundantes cilindros hemáticos, la presencia de sedimento persistentemente activo indica que es necesario ajustar el tratamiento inmunosupresor y seguimiento estrecho a la espera de resultados.

En conclusión, la GPC3 es una entidad heterogénea de reciente definición a considerar en el diagnóstico diferencial del síndrome nefrítico asociado a infecciones respiratorias en el adulto joven. El estudio de la VAC es imprescindible y si se encuentran alteraciones como en nuestro caso, el seguimiento del depósito endotelial de C5b9 puede ser una herramienta de monitorización de respuesta a tratamiento.

Referencias

1. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. Kidney Int. 2013;83(2):293-299. doi:10.1038/ki.2012.384

2. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Umanath K, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):215-224.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/sindrome-nefritico-asociado-a-infecciones-respiratorias-en-adulto-joven/