

Article

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS ASOCIADO A NEFROPATÍA POR IGA “UN RARO ESPECTRO CLÍNICO”: REPORTE DE CASO

Minimal change disease associated with IgA nephropathy “a rare clinical spectrum”: Case report

JUAN SANTIAGO SERNA – TREJOS 

Médico, Magister en Epidemiología, Doctorando en Salud Pública, Centro Médico Imbanaco, Cali - Colombia

LAURA CAROLINA NEIRA- RUIZ 

Médico asistencial servicio de reumatología, GESENCRO, Palmira- Colombia.

STEFANYA GERALDINE BERMUDEZ- MOYANO 

Médico, Asistencial de unidad de cuidado intensivo. Hospital Universitario del Valle. Cali- Colombia.

JENNIFER ALEJANDRA HURTADO- LEITON 

Médico asistencial servicio hospitalización, Clínica Santa Bárbara, Palmira- Colombia.

DIEGO ANDRÉS GONZÁLEZ-SÁNCHEZ 

Médico, Magister en Epidemiología, Internista, Nefrólogo, IPS- GESENCRO, Palmira- Colombia.

Autor para correspondencia Juan Santiago Serna – Trejos.

Correo electrónico: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Receipt: 8/06/2023
Acceptance: 9/09/2023

RESUMEN

La enfermedad de cambios mínimos (ECM) es una de las principales causas de síndrome nefrótico idiopático, manifestándose con proteinuria intensa que conduce a edema y depleción del volumen intravascular, caracterizándose por la ausencia de alteraciones al microscopio óptico de luz y la presencia de borramiento de los procesos podales en la microscopia electrónica. Aunque se desconoce la causa se cree que debido a una desregulación inmunológica y modificaciones del podocito y de las proteínas que constituyen el citoesqueleto de este y del diafragma de filtración, generando una alteración en la integridad de la membrana basal glomerular y, por lo tanto, condicionando la presencia de proteinuria. La nefropatía por IgA (NigA) es la glomerulopatía

proliferativa mesangial más común en países desarrollados y una de las principales causas de enfermedad renal crónica y falla renal en población asiática, caracterizada por la presencia de depósitos mesangiales de IgA. La clínica de presentación es extremadamente variable, pudiendo manifestarse desde microhematuria dismórfica aislada hasta un deterioro crónico de la función renal. Presentamos un caso raro de estas dos glomerulopatías primarias de manera concomitante en una paciente. Con ello se pretende aumentar la sensibilidad médica en el diagnóstico de la coexistencia de estas dos glomerulopatías primarias como presentaciones atípicas dentro de la práctica clínica.

Palabras Clave: *Glomerulonefritis, IGA; nefrosis; Glomerulonefritis de cambios mínimos; hematuria; proteinuria*

1. INTRODUCCIÓN

La nefropatía por IgA (NIgA) constituye una de las causas más comunes de glomerulopatía en el mundo, principalmente en población asiática. Está caracterizada por depósitos mesangiales de IgA. Esta entidad representa una incidencia anual de 6,2 casos por cada millón de personas, con una probabilidad de presentación del 3-16% en población previamente sana, con hallazgos clínicos caracterizados de deterioro de la función renal asociada a hematuria microscópica dismórfica y proteinuria subnefrótica (Hernandez, 2021; Liu et al., 2021), siendo la tercera causa de enfermedad renal crónica después de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en el contexto de glomerulonefritis, progresando a enfermedad renal terminal hasta en el 40 % de los pacientes unos 20 años después del diagnóstico. Además, la NIgA se asocia con una mortalidad significativa (Rajasekaran et al., 2021). Al tratarse de una enfermedad de elevada prevalencia, se han descrito múltiples enfermedades asociadas, muchas con escasa relación causal y sin base fisiopatológica. Dentro de la causa secundaria más frecuente de NIgA es la cirrosis (secundaria a abuso de alcohol, virales, injuria tóxica, enfermedades biliares), pero también puede acompañar a enfermedades inflamatorias gastrointestinales (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa), enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, artritis psoriásica, Síndrome de Reiter, Enfermedad de Behcet) y a sinusopatías crónicas (Lococo et al., 2016). Por otra parte la ECM es la entidad responsable del 80% de los casos de Síndrome nefrótico (SN) diagnosticados en edades inferiores a los 10 años, del 50% de los casos diagnosticados entre los 10 y los 16 años y del 15-25% de los casos de SN idiopático del adulto, responsable de una incidencia que varía entre 0,4-2,4 casos por cada 100000 habitantes al año (Ballarín et al., 2021). La ECM se caracteriza por la presentación clínica de un SN (Edema, proteinuria, hiperlipidemia e hipoalbuminemia), sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos no se encuentran descritos claramente (Barratt & Feehally, 2006).

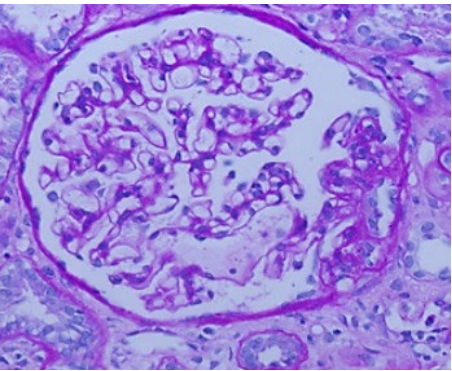
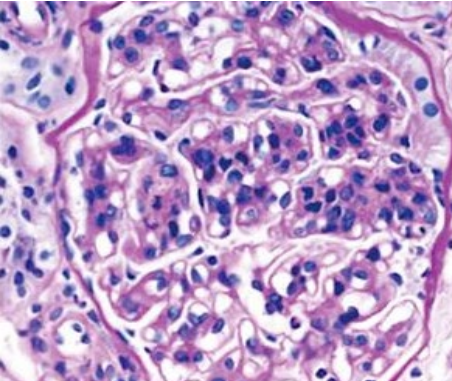
2. PRESENTACIÓN DE CASO

Se presenta el caso clínico de una mujer de 51 años, sin antecedentes clínicos de importancia, quien se presentó al servicio por cuadro clínico de 6 meses de evolución de edema bpalpebral vespertino, el cual que se fue generalizando progresivamente, asociado a náuseas, disnea, disfagia de alimentos sólidos, anasarca y oliguria. La paciente negó la presencia de hematuria y fiebre. Al examen físico presento constantes vitales dentro de rango de normalidad con tensiones arteriales con tendencia al alza en: 150/100 mmHg. Como hallazgos importantes al examen físico, destaca la presencia de edema en diferentes regiones del cuerpo, a nivel bpalpebral, facial, hemiabdomen inferior y edema duro grado III de ambos miembros inferiores; por lo que se le realizan paraclínicos para determinar etiología de edema (ver tabla 1).

Dentro de los exámenes paraclínicos, se determinó inicialmente compromiso renal dado que destaca un descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) asociado a proteinuria en rango nefrótico, hipertrigliceridemia e hipoalbuminemia, sin cambios estructurales significativos por ecografía renal, el resto de paraclínicos se encontraron dentro de parámetros normales. El perfil infeccioso de pruebas de Hepatitis y VIH (Virus de inmunodeficiencia Humana) fue negativo. Se complementa estudios con perfil inmunológico: ANAS, pANCAS, cANCAS, anti-DNA (Anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilos con patrón de fluorescencia perinuclear y patrón de fluorescencia citoplásmico), complemento sérico C3, C4, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína IgG e IgM, anti cardiolipina IgG e IgM, los cuales fueron negativos. Es valorada por el servicio de nefrología clínica quienes consideran que la paciente es candidata a realización de su primera biopsia renal (Tabla 1). La cual reporto inicialmente la cual reportó podocitopatía difusa de cambios mínimos, fibrosis intersticial y atrofia tubular mínima, esclerosis leve a moderada, cuyos hallazgos resultaron sugestivos y compatibles con ECM. Posteriormente la paciente recibió manejo con esteroide oral (prednisolona) con mejoría significativa de su cuadro clínico, consiguiendo alta hospitalaria con seguimiento por nefrología por la consulta externa. La paciente presentó posterior mejoría parcial de función renal además de proteinuria en rango subnefrótico (G3B-A3), con creatinina posterior de 1.8mg/dl y proteínas en 24h de 997.4 mg/24h. Sin embargo tras 5 años de seguimiento y estabilidad en función renal y proteinuria < 1000 mg día, se evidencia durante la consulta externa de nefrología, la existencia de paraclínicos de control con hallazgos relacionados a la presencia de hematuria dismórfica persistente con ascenso en proteinuria y nuevo deterioro de función renal por lo que fue llevada a una segunda biopsia renal (Tabla 1) la cual documentó en microscopia de luz la presencia un aumento leve de células mesangiales y proliferación endocapilar, con posterior estudio de inmunofluorescencia para IgA, el cual arrojó IgA +++ en mesangio asociado a la presencia de depósitos electrodensos a nivel mesangial, siendo dichos hallazgos compatibles con nefropatía por IgA.

Se realizaron nuevamente estudios de causas secundarias para nefropatía IgA con perfil hepático normal. La ecografía hepatobiliar mostró la presencia de enfermedad parenquimatosa hepática difusa en probable relación con infiltración grasa grado II, la tomografía de senos paranasales fue normal, electroforesis de proteínas con ligero pico gamma. Sin embargo, con inmunofijación de proteínas sin observarse bandas monoclonales, ANAS 1/40 (negativo), C3 y C4 normales, ENAS negativo, perfil de hepatotropos negativos, VIH negativo. Desde entonces la paciente permanece en seguimiento por la consulta externa por el servicio de nefrología bajo el uso de medicamentos tipo inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, y estatinas. Actualmente paciente con enfermedad renal G4-A3. Permanece estable bajo vigilancia por servicio de nefrología.

Tabla 1. Datos paraclínicos e histopatológicos del paciente

Estudios iniciales	<p>Creatinina:3,4 mg/dl BUN:70 mg/dl Uroanálisis: proteínas >30 mg/dl, no hematuria Potasio:5.6 mmol/L Proteínas en 24h : 7659 mg/24h; volumen urinario 1500 ml/24h TSH: 2.5 mUI/ml Perfil lipídico: (Colesterol total: 737 mg/dl HDL 53 mg/dl LDL 539 Triglicéridos 727 mg/dl) Albúmina sérica: 2.5 mg/dl</p>
<p>Primer biopsia renal</p>  <p>Fuente: Historia clínica del paciente</p>	<p>Hallazgos: Hallazgos microscópicos ópticos de la muestra de biopsia renal que muestran podocitopatía difusa de cambios mínimos, fibrosis intersticial y atrofia tubular mínima, esclerosis leve a moderada</p>
<p>Segunda biopsia renal</p>  <p>Fuente: Historia clínica del paciente</p>	<p>Hallazgos: Hallazgos microscópicos ópticos de la muestra de biopsia renal que muestran un aumento leve de células mesangiales y proliferación endocapilar. Se realizó tinción con ácido peryódico de Schiff.</p>
Estudios recientes	<p>Proteínas en 24h: 1742 mg/24h; volumen urinario 2300 ml/24h Creatinina: 2,4 mg/dl Uroanálisis proteínas >30 mg/dl, hematuria dismórfica Potasio: 4.7 mmol/L Perfil lipídico: (Colesterol total :159 mg/dl; HDL 42.9 mg/dl; LDL 79.4; Trigliceridos186 mg/dl)</p>

TSH: hormona estimulante de tiroides LDL: colesterol baja densidad, HDL: colesterol de alta densidad TGC: triglicéridos

3. DISCUSIÓN

La ECM supone una glomerulopatía de gran prevalencia a nivel global, condicionando el espectro clínico de SN por cambios a nivel podocitario, los cuales fueron observados en la primera biopsia renal realizada a la paciente con afectación podocitaria asociada a cambios de fibrosis y atrofia tubular, condicionando una proteinuria importante en la paciente, la cual conlleva a la presencia de la sintomatología referida en el cuadro clínico inicial. El tratamiento estandarizado se centra en el uso de esteroides de acuerdo con las guías de práctica clínica de la sociedad internacional de nefrología en el manejo de glomerulopatías primarias publicadas en 2021, el manejo de ECM estará dado por uso de esteroides tipo prednisona oral durante 16 semanas para búsqueda de remisión de enfermedad a través de la disminución de la actividad de las citoquinas como NF- κ B e IL-1, IL-6, IL-2, IL-8 y TNF- α asociadas a linfocitos T CD4+ y CD8.

Por otra parte, la NIgA corresponde a un trastorno que puede tener distribución de IgA que puede incluir una presencia en el mesangio, con o sin tinción de asa capilar (Politano *et al.*, 2020; Pouria & Feehally, 1999). Las IgG, IgM y C3 pueden estar presentes, pero no con mayor intensidad que IgA, excepto que IgM puede ser prominente en áreas escleróticas. El manejo de la NIgA está enfocado en terapia anti proteinúrica a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina (RAS) utilizando inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II) que deben iniciarse como antihipertensivos de primera línea en todos los pacientes con NIgA que presenten una proteinuria superior a 0,5 g/día, independientemente de si son hipertensos o no. Si bien se ha publicado información previa de esta glomerulopatía con corticoterapia oral los resultados de los últimos ensayos clínicos no han demostrado una real eficacia en el manejo de esta patología por lo que el uso de esta estará supeditado por médico tratante abordando de una manera individualizada (Floege *et al.*, 2021; Roberts *et al.*, 2009).

En lo que respecta a la ECM, su fisiopatología no está esclarecida plenamente, sin embargo, se presume un primer evento que inicia la enfermedad y corresponde a la inducción de la expresión de C80 (B7-1) en el podocito en respuesta a un factor circulante (citoquinas, alérgenos, derivados de microorganismos). Este factor disminuye la carga aniónica de la membrana basal glomerular, aumentando el coeficiente de cribado y permitiendo el paso al espacio urinario de proteínas con carga negativa como la albúmina, dentro de los hallazgos histopatológicos se describe la ausencia de alteraciones ópticas en la microscopía de luz en el parénquima renal, la estructura glomerular debe estar preservada, sin alteraciones ópticas de la pared capilar glomerular, ni alteraciones en la celularidad glomerular y la membrana basal glomerular es normal en grosor, textura y contorno. Puede observarse leve edema de los podocitos, pero no hiperplasia (Ballarín *et al.*, 2021). Se ha descrito la coexistencia de ECM en NIgA en menos del 5% de los casos, si bien la literatura de la coexistencia de estas dos entidades es poco común, no se conocen datos epidemiológicos exactos de ambas presentaciones en coexistencia, los mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de ambas nefropatías a la par no está eficientemente descrito (Wang *et al.*, 2013).

Se mencionó anteriormente la importancia de la respuesta celular mediada por linfocitos T, en este punto de partida se han generado hipótesis de mecanismos histopatológicos compatibles con la ECM y la NIgA. Se ha descrito la presencia de células T en los túbulos renales en pacientes con nefropatía por IgA, la presencia de estas células puede ser un marcador de progresión y de gravedad de la enfermedad, dado que corresponde a una activación y disfunción de las células T en la nefropatía por IgA subyacente. Si bien la estos hallazgos de células T no implican una relación directa entre ambas nefropatías, si es posible llegar a establecer una interacción entre dichos dos procesos a través de la respuesta celular, condicionando la simultaneidad de ambas entidades renales (Axelse

et al., 1995; Oberweis et al., 2013)2 exhibited IgA nephropathy and one showed mesangiocapillary glomerulonephritis type I. The remaining 8 patients had glomerular lesions diagnosed as hepatic glomerulosclerosis (HGS).

En lo que respecta al manejo de esta coexistencia, es necesario establecer factores pronósticos de alto impacto en el seguimiento de la función renal con alto valor predictivo de deterioro e impacto renal. La proteinuria constituye una de las principales variables a tener en cuenta. Lo anterior se soporta en un estudio realizado por Shima et al, donde pretendieron evaluar las características clínicas y los resultados a largo plazo de los pacientes con NIgA que presentaron ECM como síndrome nefrótico. Los resultados mostraron que de 30 pacientes con NIgA, la NIgA no asociada a ECM se asoció con una supervivencia renal significativamente menor que la ECM-NIgA según el análisis de Kaplan-Meier ($p = 0,02$), la supervivencia renal de la ECM-IgAN fue buena (92,4 % a los 10 años). El factor pronóstico más importante para la supervivencia renal fue la remisión de la proteinuria después del tratamiento. Veinte pacientes con ECM-IgAN fueron tratados con prednisolona sola o prednisolona e inmunosupresores. La remisión de la proteinuria ocurrió en 21 pacientes, mientras que en 3 casos de ECM-IgAN progresaron a enfermedad renal crónica en estadio III-V. Todos demostraron proteinuria intensa después del tratamiento inicial de 2 años, mientras que en 1 paciente con ECM-IgAN se dilucidaron hallazgos de proteinuria persistente a los 5 años, demostrando así que otro factor importante en la supervivencia renal es observar una respuesta inicial al tratamiento, donde se puede observar una recaída de la proteinuria en periodos de 2-5 años de seguimiento (Shima et al., 2017).

Los pacientes de NIgA con ECM tienen respuestas heterogéneas a los corticosteroides, algunos de ellos responden bien. La efectividad de los corticosteroides en pacientes con NIgA con SN está asociada con la histología glomerular, y los pacientes con cambios mínimos como lesiones son más sensibles a los corticosteroides en términos de remisión. En perspectiva una revisión sistemática realizada por Jicheng et al, se seleccionó 1829 artículos, en los cuales se obtuvo una muestra final de 10 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los cuales, el autor concluye que la terapia con esteroides puede reducir la proteinuria y puede prevenir también el desarrollo de la ECM en pacientes con nefropatía por IgA que son proteinúricos, pero que tienen una función renal relativamente conservada [IC 95%, -0,63 a -0,29 g/d], $P < 0,001$, $I^2 = 0\%$, P para heterogeneidad = 0,90) (Lv et al., 2012).

4. CONCLUSIONES

Los pacientes con ECM y nefropatía por depósitos de IgA, constituyen un pequeño y selecto grupo de pacientes con características terapéuticas similares, pero con hallazgos histopatológicos diferentes, se configuran como un espectro clínico probable de presentación en el paciente renal con proteinuria y hematuria. Se requieren de la elaboración de más estudios clínicos que ayuden a dilucidar la fisiopatología en condiciones de simultaneidad, como estudios que orienten la terapéutica más óptimas de dichas coexistencias a nivel renal.

5. ASPECTOS ÉTICOS

La publicación del caso se realizó con el permiso de la paciente para la difusión de los datos clínicos, paraclínicos e imagenológicos que deriven de su historia clínica, asegurando de esta manera los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia. Se diligenció oportunamente el consentimiento informado de la persona involucrada respetando el principio de la confidencialidad y privacidad, manteniéndose el anonimato.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declaran conflictos de interés

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador- redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Axelse, R. A., Crawford, D. H. G., Endre, Z. H., Lynch, S. V., Balderson, G. A., Strong, R. W., & Fleming, S. J. (1995). Renal glomerular lesions in unselected patients with cirrhosis undergoing orthotopic liver transplantation. *Pathology*, 27(3), 237–246. <https://doi.org/10.1080/00313029500169053>
- Ballarín, J., Arce, Y., Marco, H., Da Silva, I., & Diaz, M. (2021). Nefropatía por Cambios Mínimos. *Nefrología Al Día*. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-nefropatia-por-cambios-minimos-172>
- Barratt, J., & Feehally, J. (2006). Treatment of IgA nephropathy. *Kidney International*, 69(11), 1934–1938. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000419>
- Floege, J., Rauen, T., & Tang, S. C. W. (2021). Current treatment of IgA nephropathy. *Seminars in Immunopathology*, 43(5), 717–728. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00888-3>
- Hernandez, M. E. (2021). Nefropatía IgA. *Nefrología Al Día*, 2659–2606. <https://www.nefrologiaaldia.org/162>
- Liu, Y., Wei, W., Yu, C., Xing, L., Wang, M., Liu, R., Ma, J., Liu, X., Xie, R., & Sui, M. (2021). Epidemiology and risk factors for progression in Chinese patients with IgA nephropathy. *Medicina Clinica*, 157(6), 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.064>
- Lococo, B., Alberton, V., Fazzini, B., Quevedo, A., MoRales, D., & Malvar, A. (2016). Nefropatía por IgA. Revisión y conducta terapéutica a propósito de un caso clínico. *Nefrología, Diálisis Y Trasplante*, 36(2), 108–123. <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/viewFile/66/59>
- Ly, J., Xu, D., Perkovic, V., Ma, X., Johnson, D. W., Woodward, M., Levin, A., Zhang, H., & Wang, H. (2012). Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(6), 1108–1116. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111112>
- Oberweis, B. S., Mattoo, A., Wu, M., & Goldfarb, D. S. (2013). Minimal Change Disease and IgA Deposition: Separate Entities or Common Pathophysiology? *Case Reports in Nephrology*, 2013, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2013/268401>
- Politano, S. A., Colbert, G. B., & Hamiduzzaman, N. (2020). Nephrotic Syndrome. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 47(4), 597–613. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.002>
- Pouria, S., & Feehally, J. (1999). Nephrology Dialysis Transplantation Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 2279–2282. doi:10.1093/ndt/14.10.2279

- Rajasekaran, A., Julian, B. A., & Rizk, D. V. (2021). IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease: IgA Nephropathy. *American Journal of the Medical Sciences*, 361(2), 176–194. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.003>
- Roberts, I. S. D., Cook, H. T., Troyanov, S., Alpers, C. E., Amore, A., Barratt, J., Berthoux, F., Bonsib, S., Bruijn, J. A., Cattran, D. C., Coppo, R., D'Agati, V., D'Amico, G., Emancipator, S., Emma, F., Feehally, J., Ferrario, F., Fervenza, F. C., Florquin, S., ... Zhang, H. (2009). The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International*, 76(5), 546–556. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.168>
- Shima, Y., Nakanishi, K., Sato, M., Hama, T., Mukaiyama, H., Togawa, H., Tanaka, R., Nozu, K., Sako, M., Iijima, K., Suzuki, H., & Yoshikawa, N. (2017). IgA nephropathy with presentation of nephrotic syndrome at onset in children. *Pediatric Nephrology*, 32(3), 457–465. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3502-6>
- Wang, J., Juan, C., Huang, Q., Zeng, C., & Liu, Z. (2013). Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with minimal change-like lesions: A single-centre cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(9), 2339–2345. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft211>
-

ABSTRACT

Minimal change disease (MCD) is one of the main causes of idiopathic nephrotic syndrome, manifesting with intense proteinuria leading to edema and intravascular volume depletion, characterized by the absence of alterations in light microscopy and the presence of effacement of the podocyte processes in electron microscopy. Although the cause is unknown, it is believed that due to an immunologic dysregulation and modifications of the podocyte and of the proteins that constitute the cytoskeleton of this one and of the filtration diaphragm, generating an alteration in the integrity of the glomerular basement membrane and, therefore, conditioning the presence of proteinuria. IgA nephropathy (IgAN) is the most common mesangial proliferative glomerulopathy in developed countries and one of the main causes of chronic kidney disease and renal failure in Asian population, characterized by the presence of mesangial IgA deposits. The clinical presentation is extremely variable, ranging from isolated dysmorphic microhematuria to chronic deterioration of renal function. We present a rare case of these two primary glomerulopathies concomitantly in one patient. This is intended to increase medical sensitivity in the diagnosis of the coexistence of these two primary glomerulopathies as atypical presentations in clinical practice.

KeyWords: Glomerulonephritis, IGA; Nephrosis; Minimal Change Glomerulonephritis; Hematuria; Proteinuria