

Glomerulopatía colapsante en lupus eritematoso sistémico con respuesta positiva a tratamiento con mofetil micofenolato

Collapsing Glomerulopathy in systemic lupus erythematosus with positive response to the treatment with mycophenolate mofetil

Araceli Chico Capote, Miguel Estévez del Toro, Juan Fernando Gálvez Vallejo, Daniel Chía Proenza, Agustín Chong López

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La glomerulonefritis colapsante es una enfermedad poco frecuente que puede estar asociada a distintas causas, una de ellas son las enfermedades autoinmunes y dentro de estas el lupus eritematoso sistémico (LES). De manera frecuente se presenta con un cuadro de severas alteraciones renales que tienden a progresar la enfermedad renal terminal, con escasa respuesta a los tratamientos. Se presenta un caso de glomerulonefritis colapsante asociado a lupus eritematoso sistémico que tuvo una respuesta completa al tratamiento de inducción con la combinación de glucocorticoides, antimaláricos y mofetil micofenolato iniciado precozmente por el diagnóstico temprano realizado por biopsia renal.

Palabras clave: Glomerulopatía colapsante (GC); lupus eritematoso sistémico (LES).

ABSTRACT

Collapsing glomerulonephritis is a slightly frequent disease that can be associated to different causes. Autoimmune diseases are part of those, and inside these, the systemic lupus erythematosus (SLE). It frequently appears with manifestations of severe renal alterations that tend to develop the renal terminal disease, with scanty response to the treatments. It is presented a case of collapsing glomerulonephritis associated to systemic lupus erythematosus that had a complete response to the treatment of induction with the combination of glucocorticoids, antimalarials and mycophenolate mofetil used prematurely after the early diagnosis performed by renal biopsy.

Keywords: collapsing glomerulopathy (GC); systemic lupus erythematosus (SLE).

INTRODUCCIÓN

En el año 1986 fue descrita la variante colapsante de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal por *Weiss* y otros.¹ Esta es una rara forma de afectación glomerular con alteración de los podocitos caracterizada por daño segmentario o global del capilar glomerular, hipertrofia epitelial, retracción, engrosamiento de la membrana basal y dilatación tubular microquistica.² Existen reportes que identifican el elevado riesgo de la glomerulopatía de evolucionar a enfermedad renal terminal.^{3,4}

La glomerulopatía colapsante (GC) se ha reportado sobre todo en pacientes con descendencia africana, detectándose asociaciones con mutaciones en los genes vinculados a la apolipoproteína 1;⁵ además se ha visto asociada a infecciones virales como HIV, parvovirus B19, virus C de la hepatitis, infecciones bacterianas como tuberculosis, medicamentos (interferones), bifosfonatos y a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES).^{4,6}

La elevada proteinuria, la escasa respuesta a los tratamientos y el deterioro de la función renal constituyen características clínicas descritas de la GC. Los reportes en LES de esta glomerulopatía son de pocos casos;⁷⁻⁹ sin embargo, cuando se presenta en la nefritis lúpica, en la cual están implicadas las alteraciones de la inmunidad tanto humoral como celular en la patogenia de la podocitopatía, el comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento pueden tener diferencias con las asociadas a otras afecciones.¹⁰

Se presenta un caso con diagnóstico de LES en el cual se demostró la presencia de GC asociada a la nefritis lúpica que tuvo respuesta completa al tratamiento con esteroides, antimaláricos y mofetil micofenolato.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 18 años de edad de raza negra que acude a la consulta de reumatología por presentar desde hace dos meses fiebre de 38 y 39 °C, diariamente en horas de la tarde, astenia, dolores articulares, además notar orinas espumosas. La paciente negó antecedentes personales y familiares de afecciones autoinmunes o reumáticas; al examen físico se apreció: lesiones cutáneas eritematosas violáceas en mejillas, caída del cabello, edemas en ambos miembros inferiores e hipertensión arterial de 150/100 mmHg. Con los datos del interrogatorio y el examen físico se consideró la posibilidad diagnóstica de un LES y se indicaron investigaciones cuyos resultados más importantes son los siguientes: leucopenia de $3,76 \times 10^9$, hemoglobina de 9,3 g/dl, plaquetas 222×10^9 , linfopenia de $0,87 \times 10^9$, velocidad de sedimentación globular 100 mm/h, proteína C reactiva 10,5 mg/L (VR 0-5 mg/L) creatinina sérica 120 mmol/L (VR 47-113,4 mmol/L), urea 11 mg/dL (VR 3-7 mg/dL) filtrado glomerular 89 mL/m, estudio del sedimento urinario con leucohematuria y proteinuria, proteinuria de 24 h 2,28 g/día, anticuerpos antinucleares positivos, anti DNA de doble cadena positivo 86 U/mL (VR 0-20), antinucleosomas positivos 126 U/mL (VR 0-20), anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico negativos, fracciones del complemento C3 0,7 g/L (VR 0,8-1,85 g/L) C4 0,05 g/L (VR 0,09-0,36 g/L) serologías para virus C y antígeno hepatitis B, serología para parvovirus B19, citomegalovirus y anticuerpos para HIV negativos, radiografía de tórax normal y prueba de tuberculina negativa.

Los elementos anteriores hicieron sustentar el diagnóstico de LES con afectación renal y se decidió realizar biopsia renal, el estudio anatomopatológico ofreció los siguientes resultados: muestra con 15 glomérulos con discreta proliferación celular mesangial y segmentos de las paredes capilares ligeramente engrosados, uno de ellos con esclerosis segmentaria y otros tres con glomérulo esclerosis colapsante con proliferación de células podocíticas, algunas vacuoladas. Los túbulos proximales con extensa reabsorción proteica y vacuolización citoplasmática, algunos con dilatación quística de sus luces. Hay infiltrado linfocitario intersticial con ligera fibrosis. No alteraciones vasculares (fig).

Estudio de inmunofluorescencia: 4 glomérulos que muestran escasos depósitos mesangiales y escasos periféricos con IgA, IgG, IgM++ C3+++ , kappa y lambda+.

Se diagnóstica lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica clase II mesangiopática asociada con lesión de esclerosis segmentaria tipo colapsante y severo daño tubular.

Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 1 g diario por tres días, se continuó con prednisona 40 mg diarios por 8 semanas, se disminuyó progresivamente hasta 10 mg diarios, esto asociado a mofetil micofenolato 2 g diarios, sulfato de cloroquina 250 mg diarios, enalapril 20 mg diarios. Luego de 3 meses de tratamiento, clínicamente estaba asintomática con presión arterial normal, se normalizaron los valores de hemoglobina, leucocitos, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, creatinina sérica y urea; en el sedimento urinario persistía leucocituria y la proteinuria de 24 h descendió a 1,2 g/24 h, a los 6 meses el sedimento urinario era normal y la proteinuria de 24 h era de 0,1 g/24 h, remisión completa, se pasó a tratamiento de mantenimiento con prednisona 10 mg antimaláricos, enalapril y 1,5 g de mofetil micofenolato diarios.

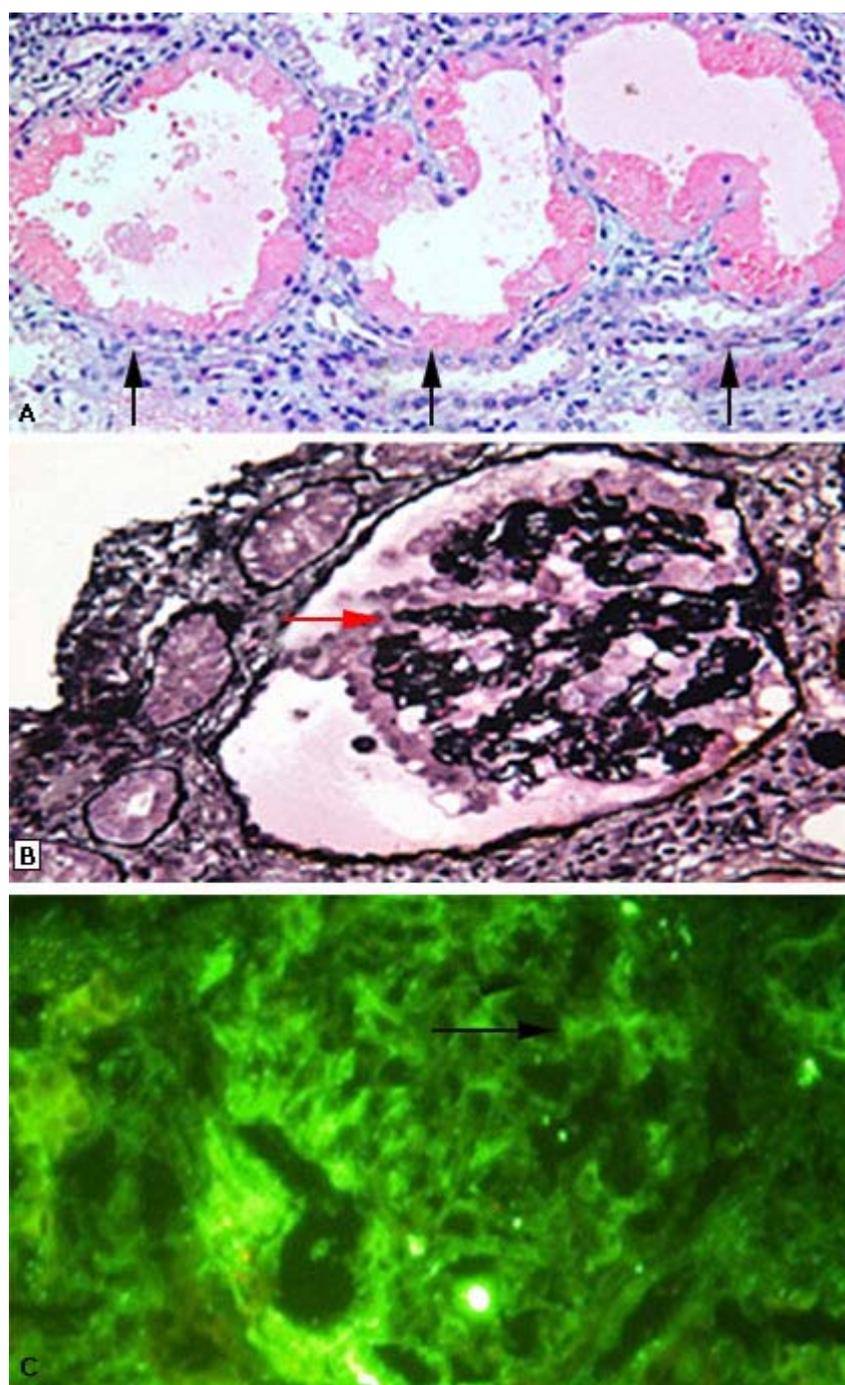


Fig. A: hematoxilina y eosina X 400 dilatación quística tubular con daño epitelial.
B: plata metenamina X 400 Glomérulo con colapso de capilar y proliferación de podocitos.
C: Inmunofluorescencia escasos depósitos mesangiales y periféricos, IgG escasos, IgM++, C3+++, Kappa y lambda +.

DISCUSIÓN

La GC es bien reconocida como un padecimiento de curso rápido que deteriora la función renal, acompañada de proteinurias elevadas y escasa respuesta a los tratamientos convencionales, se reporta que alrededor del 10 % presentan remisión completa y que aproximadamente el 50 % evolucionan a enfermedad renal terminal.⁹ Al tratarse de una entidad rara, provoca que no existan tratamientos sustentados en sólidas evidencias y las decisiones se basan en opiniones de investigadores con pocos estudios publicados refiriéndose entre otros, al uso de la metilprednisolona, inmunoglobulinas endovenosa, azathioprina, ciclofosfamida, antimalaricos y mofetil micofenolato.^{7,9,10}

La mayor frecuencia de la GC en pacientes de descendencia africana y en mujeres también ha sido reportada en su asociación con el LES. En el estudio de *Salvatore* y otros⁷ eran de esta descendencia 17 de los 19 casos del reporte; la paciente del estudio que también era de descendencia africana, no mostró una proteinuria superior a 3 g/24 h y los valores de creatinina y urea se elevaron ligeramente. No en todos los casos reportados la proteinuria es masiva y la creatinina esta elevada,⁷ estas alteraciones, no tan severas en nuestro caso, pudieran estar en relación con el poco tiempo de evolución de la enfermedad, que era sintomáticamente de 2 meses de evolución cuando se diagnosticó.

La coincidencia del principio de la enfermedad, su expresión inmunológica, positividad de anticuerpos anti DNA de doble cadena, antinucleosomas y disminución de fracciones de complemento con este tipo de nefropatía refuerza la hipótesis de investigadores que han señalado que las alteraciones autoinmunes en el LES pueden contribuir a la podocitopatía.^{7,11} Los exámenes realizados permitieron descartar otras causas de GC, además de no existir antecedentes de la utilización previa de medicamentos a los que está asociada, los hallazgos anatomopatológicos a la microscopia de luz fueron consistentes con el diagnóstico como el colapso glomerular, la hiperplasia de los podocitos y la dilatación quística tubular con daño epitelial, en el análisis conjunto con la inmunofluorescencia, permitió clasificar la nefritis lúpica como clase II.

La decisión terapéutica antes de ciclofosfamida por mofetil micofenolato fue tomada teniendo en cuenta la corta edad de la paciente, la respuesta con el tratamiento de inducción, donde el micofenolato fue el inmunosupresor asociado a los esteroides y antimalaricos, refuerzan la hipótesis de otros investigadores de la posible función de este medicamento en el tratamiento de la GC, que incluso la han considerado acciones preventivas para evitar su desarrollo,⁴ lo cual debiera considerarse con los avances de la medicina de precisión para pacientes con riesgo de desarrollar esta forma grave de glomerulopatía.

Por tanto, la realización temprana de la biopsia renal con precisión en el diagnóstico e inicio precoz del tratamiento puede haber sido decisivo en la respuesta y en evitar la progresión del deterioro de la función renal.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weiss MA, Daquioag E, Margolin EG, Pollak VE. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular "collapse": a new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis.* 1986;7(1):20-8.
2. Meyrier AY. Collapsing glomerulopathy: expanding interest in a shrinking tuft. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(4):801-3.
3. Nasr R, Johns C, Gertner R. Collapsing glomerulopathy in collagen vascular-like disease. *Lupus.* 2014;23(1):75-80.
4. Abadeer K, Alsaad AA, Geiger XJ, Porter IE. Collapsing glomerulopathy in systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Reports.* 2017. doi:10.1136/bcr-2016-217840.
5. Larsen CP, Beggs ML, Saeed M, Walker PD. Apolipoprotein L1 risk variants associate with systemic lupus erythematosus-associated collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(5):722-5.
6. Cossey LN, Larsen C, Liapis H. Collapsing glomerulopathy: a 30-year perspective and single, large center experience. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):443-9.
7. Salvatore SP, Barisoni LMC, Herzenberg AM, Chander PN, Nিকেleit V, Seshan SV. Collapsing glomerulopathy in 19 patients with systemic lupus erythematosus or Lupus-like disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):914-25.
8. Melo NC, Malheiros DM, Barros RT, Woronik V. Collapsing glomerulopathy associated with proliferative lupus nephritis: reversible acute kidney injury. *Lupus.* 2011;20(1):98-101.
9. Tungekar MF, Waller S, Clothier JC. Collapsing glomerulopathy in a girl with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(5):809-13.
10. Haas M. Collapsing glomerulopathy in systemic lupus erythematosus: an extreme form of lupus podocytopathy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):878-80.
11. Avila Casado MC, Perez Torres I, Auron A, Soto V, Fortoul TI, Herrera Acosta J. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int.* 2004;66(1):133-43.

Recibido: 21 de marzo de 2018.

Aprobado: 27 de junio de 2018.

Araceli Chico Capote. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

Correo electrónico: jreuma@hha.sld.cu