

GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR: UNA RARA FORMA DE ENFERMEDAD GLOMERULAR POR DEPOSITOS ORGANIZADOS

MARTA B. CABRERA¹, SUSANA SZLABI², JORGE FLORES¹, JORGE H. MUKDSI³

¹Servicio de Patología, Hospital Aeronáutico, Córdoba, ²Primera Cátedra de Patología, ³Centro de Microscopia Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba

Resumen Se describe el caso de una mujer de 67 años de edad que consultó por debilidad y astenia, constatándose proteinuria de rango nefrótico y dislipemia. Se realizó punción para biopsia renal, la que se analizó por microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica de transmisión. El análisis ultra-estructural reveló la existencia de depósitos fibrilares organizados, rectos, no ramificados, cuyo espesor osciló entre 15 y 20 nm. Dichas fibrillas ópticamente se veían como una expansión mesangial discretamente nodular, ligeramente PAS positiva, rojo Congo negativa y débilmente positiva para IgG. El diagnóstico fue glomerulonefritis fibrilar. Las enfermedades glomerulares por depósitos organizados pueden exhibir superposición sindrómica e histopatológica. Por tal motivo, resulta de importancia una primera separación entre aquellas rojo Congo positivas o negativas, siendo en este último caso la microscopia electrónica de transmisión la que diferencia dos entidades: la glomerulonefritis fibrilar y la glomerulonefritis inmunotactoide. Esta diferencia se apoya no sólo en las características ultraestructurales, sino en sus características clínicas. La glomerulonefritis inmunotactoide muestra una fuerte asociación con procesos linfoproliferativos, a diferencia de lo que ocurre con la glomerulonefritis fibrilar.

Palabras clave: glomerulonefritis fibrilar, depósitos organizados, microscopia electrónica

Abstract *Fibrillary glomerulo-nephritis: A rare form of glomerular disease with organized deposits.* We describe the case of a 67 year-old female who presented weakness and fatigue. Laboratory data showed nephrotic level of proteinuria and dyslipidemia. A renal biopsy was performed, and studied by light microscopy, immuno-fluorescence and electron microscopy. Ultra-structural analysis revealed the existence of organized fibrillary deposits, straight and without ramifications, the thickness of which ranged from 15 to 20 nm. These fibres were identified, by light microscopy, as slightly nodular mesangial expansions PAS positive, Congo red negative and weakly positive for IgG. Given the above findings, the diagnosis was fibrillary glomerulonephritis. Glomerular lesions with organized deposits may exhibit syndromic and pathological overlap. For this reason it is important to initially discriminate between positive and negative Congo red deposits, using, in the latter case, transmission electron microscopy to distinguish between immuno-tactoid and fibrillary glomerulonephritis. This differentiation relies not only on ultrastructural features, but on different clinical characteristics. Unlike what happens with fibrillary glomerulonephritis, the immuno-tactoid shows a strong association with lymphoproliferative processes.

Key words: fibrillary glomerulonephritis, organized deposits, electron microscopy

Rosenmann y Elikian describieron en 1977 una enfermedad glomerular caracterizada por la presencia de un material fibrilar similar al amiloide pero carente de congofilia¹. Alpers y col. comunicaron 7 casos de lesiones renales que presentaron a nivel ultraestructural el depósito de fibrillas dispuestas al azar con un diámetro mayor (10-20 nm) al informado en la amiloidosis, acuñando el término de glomerulonefritis fibrilar (GF)². Esta glomerulopatía, cuya patogénesis es desconocida, está incluida entre las denominadas enfermedades renales por depósitos organizados³. Es muy poco frecuente, y representa el 1% del

total de biopsias renales en series importantes^{4,5}. El patrón histológico de la glomerulonefritis fibrilar es muy heterogéneo, planteando diversos diagnósticos diferenciales⁶. Entre ellos, el más relevante es el de la entidad descrita por Schwartz y Lewis como glomerulopatía inmunotactoide (GIT)⁷. A pesar de que varias investigaciones han divulgado el término de glomerulonefritis fibrilar/inmunotactoide, considerando ambas enfermedades como una única entidad clínico-patológica; otros autores justifican la separación de estas glomerulopatías en virtud no sólo de los hallazgos ultraestructurales y de inmunofluorescencia sino particularmente por la implicancia en la supervivencia tanto del órgano blanco como del paciente, documentada en los casos notificados^{8,9}.

El propósito de este trabajo es comunicar un caso de glomerulonefritis fibrilar y discutir las particularidades de esta entidad.

Recibido: 9-III-2011

Aceptado: 29-VI-2011

Dirección postal: Dr. Jorge Humberto Mukdsi, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre esquina Enrique Barros, 5000 Córdoba, Argentina
Fax: (54-351) 4333021 e-mail: jmukdsi@cmefcm.uncor.edu

Caso clínico

Mujer de 67 años que consultó por debilidad, astenia, mareos, oliguria e hipotensión arterial. El examen físico reveló anasarca, deshidratación e hipotensión, por lo cual se decidió la internación. En los antecedentes, se constató síndrome nefrótico en estudio, várices en miembros inferiores, gastritis y diverticulosis.

Los resultados de laboratorio demostraron: hematíes 3 610 000/mm³; Hb 11.3; Hto 32.4; LT 10 300; plaquetas 233 000; glucemia 156 mg%; uremia 43 mg%; creatinina 1.0 mg%; Na 127 mEq/l; K 4 mEq/l; Cl 97 mEq/l; proteinograma: albúmina 2.0 g%; proteínas totales 3.8 g%; alfa-1-globulina 0.17%; alfa-2-globulina 0.57%; beta-globulina 0.60%; gamma-globulina 0.49%; relación albúmina/globulina 1.11; proteína C reactiva: 48 mg/l. La diuresis total: 650 ml; presentaba orina turbia, ácida, densidad: 1025, con abundantes células epiteliales, regular cantidad de células redondas, leucocitos abundantes, piuria, mucus, uratos, cilindros hialinos y grasos, albúmina (++) , hematíes (+++). La radiografía de tórax y la ecografía tóraco-abdominal mostraron derrame pleural y pequeña cantidad de líquido libre en cavidad. El ecocardiograma: hipertrofia concéntrica de VI con función sistólica

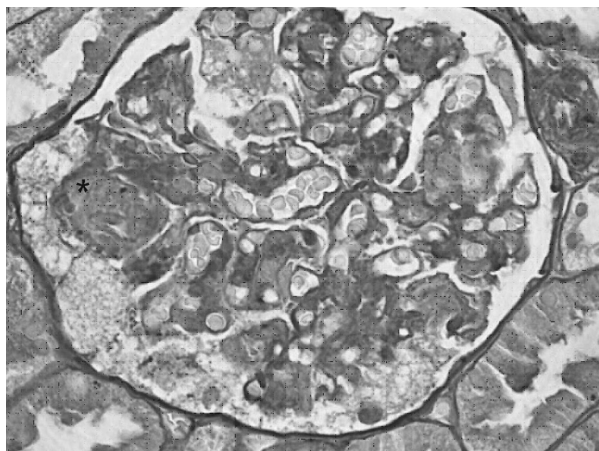


Fig. 1.— Expansión nodular acelular y homogénea en una de las regiones mesangiales (*). PAS, 400 X.

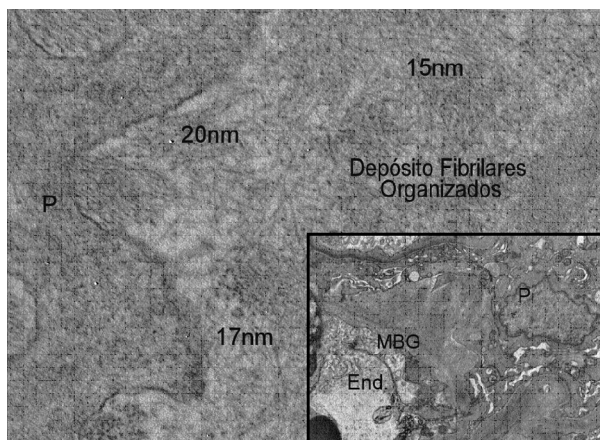


Fig. 2.— Se aprecian estructuras fibrilares dispuestas al azar y no ramificadas, que comprometen el mesangio. 10000X. Recuadro: obsérvese la infiltración de la membrana basal glomerular (MBG) por los depósitos organizados. P: podocito, End: endotelio. 3 000 X.

conservada, dilatación de AI. El urocultivo presentó desarrollo de bacilos Gram negativos (*Escherichia coli*). A la espera del resultado de la biopsia renal, fue tratada con hidratación y se le aplicó la siguiente medicación: albúmina 1 frasco E.V; furosemida E.V; Sintrom (acenocumarol) 4mg, ½ comprimido V.O.; omeprazol 40 mg E.V; T4, 50mg, un comprimido V.O (por nódulo tiroideo); enalapril 2.5 mg, V.O; deltisona B (meprednisona) 40mg V.O. y sertralina. La paciente evolucionó desfavorablemente a la medicación indicada encontrándose soporosa, con edema generalizado e hipoperfundida. Ante esta situación y por problemas administrativos se decidió su traslado a otra institución médica donde falleció a los pocos días de su internación. La punción para biopsia renal se analizó por microscopia óptica (H/E, PAS, tricómico de Masson y rojo Congo), por inmunofluorescencia y microscopia electrónica de transmisión. El examen por microscopia de luz mostró un total de 21 glomérulos, uno de ellos globalmente esclerosado. Los restantes exhibieron un depósito extracelular, amorfo, eosinófilo, con expansión discretamente nodular acelular mesangial, con ligera positividad con PAS y color azul con la tinción de Masson (Fig. 1*). Los componentes tubulointersticial y vascular no presentaron modificaciones significativas. Ante la sospecha de amiloidosis renal se realizó tinción de rojo Congo, siendo negativa, sin observarse la birrefringencia verdosa con luz polarizada. Los estudios de inmunofluorescencia revelaron débil positividad para IgG. El análisis ultraestructural evidenció la existencia de depósitos organizados constituidos por fibrillas. Estas eran de forma recta, no ramificada, estaban dispuestas al azar reemplazando la matriz mesangial e infiltraban por sectores las membranas basales glomerulares. Las mediciones del espesor de dichas fibrillas oscilaron entre 15 a 20 nm (Fig. 2). No se encontraron depósitos con características de complejos inmunes. Por anatomía patológica se diagnosticó glomerulonefritis fibrilar.

Discusión

La gran mayoría de las enfermedades renales conocidas como “por depósitos organizados” son relativamente infrecuentes y la apropiada caracterización patológica determina el diagnóstico específico. La glomerulonefritis fibrilar incluida en este grupo de lesiones renales se caracteriza por reemplazo progresivo de la matriz mesangial normal³, por un material acelular, rojo Congo negativo. Informamos el caso de una mujer adulta en quien se realizó el diagnóstico de glomerulonefritis fibrilar. En coincidencia con la presentación clínica de la paciente, la mayoría de los casos comunicados se manifiestan por proteinuria de rango nefrótico, demostrándose además hematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal hasta en un 50% de los casos¹⁰. Los hallazgos de la microscopia óptica son muy variables. La mayoría de las veces se aprecia expansión de la matriz mesangial, similar a la amiloidosis. Sin embargo, a diferencia de esta última, la glomerulonefritis fibrilar raramente compromete túbulo, intersticio y vasos³. Entre un 15 a 20% de los casos suelen presentar semilunas⁴. En relación al patrón de la inmunofluorescencia se describe positividad para IgG y C3 en un 95%, IgM en un 60% y en un 30% para IgA. El análisis de la subclase de Ig ha demostrado un predominio de IgG4 policlonal⁴. Excepcionalmente la literatura ha informado la ausencia de inmunoglobulinas y

complemento^{11, 12} de forma similar al presente caso. El estudio ultraestructural es indispensable para el diagnóstico. Los depósitos son mesangiales, subepiteliales e incluso atraviesan la membrana basal de los capilares glomerulares. Las fibrillas se disponen al azar, no están ramificadas y tienen un diámetro entre 15 a 25 nm, mayor al descrito para la amiloidosis. Un aspecto de particular importancia es una variante de la glomerulonefritis fibrilar, en la cual las fibras se disponen conformando depósitos electrondensos epimembranosos¹³. Otro diagnóstico diferencial es la glomerulonefritis inmunotactoide, en la cual las fibrillas suelen conformar microtúbulos paralelos con un diámetro de 30 nm. Finalmente, no debemos olvidar a la fibrilosis diabética en la que se observan fibras con un diámetro de 15 a 25 nm, localizadas en mesangio. Resulta de importancia entonces la inmunofluorescencia, que en caso de fibrilosis muestra tinción lineal en paredes capilares para IgG y albúmina, en un contexto de esclerosis diabética nodular¹⁴.

Hasta el presente se ha debatido acerca de si es posible diferenciar a la glomerulonefritis fibrilar de la glomerulonefritis inmunotactoide. Es así como Alpers⁹ es partidario de separar ambas entidades y considerarlas enfermedades distintas debido a la asociación de la glomerulonefritis inmunotactoide con procesos linfoproliferativos. Tal vinculación es descrita por Fogo y col.⁵, demostrando además que el pronóstico renal es mejor para los afectados por la glomerulonefritis inmunotactoide que los comprometidos por glomerulonefritis fibrilar. Por el contrario, los autores que consideran estas enfermedades como una única lesión glomerular fundamentan sus observaciones en que las diferencias entre las imágenes de la microscopía electrónica de transmisión no se vinculan a marcadas diferencias clínicas. Brady⁸ prefiere el término de glomerulonefritis fibrilar-inmunotactoide, fundamentando esta postura en el solapamiento ultraestructural de las mismas y en la poca asociación entre monoclonalidad y diámetro de las fibras. Si consideramos la etiología de las glomerulonefritis fibrilares la mayoría de ellas son idiopáticas, habiéndose descrito, sin embargo, su asociación con síndrome de Sjögren⁵ y coinfección con HIV y VHC¹⁵ entre otras entidades. La patogénesis de la glomerulonefritis fibrilar es desconocida, particularmente debido a la ausencia de modelos animales de experimentación. Rostagno et al. sostiene la hipótesis de que existe un precursor sérico que daría origen a los depósitos fibrilares, sugiriendo un importante rol de las inmunoglobulinas y la fibronectina de la matriz mesangial en los mecanismos que subyacen a esta glomerulonefritis¹⁶. Finalmente, el tratamiento de la glomerulonefritis fibrilar es insatisfactorio tanto con corticoterapia como con la inmunosupresión¹⁷. Sin embargo, la terapéutica de enfermedades subyacentes como neoplasias, enfermedades autoinmunes o infecciosas, podría modificar el curso. La microscopía electrónica de transmisión tiene un rol fundamental para diferenciar la glomerulonefritis fibrilar de la inmunotactoide. Ambas se caracterizan por exhibir superposición

sindrómica, mostrar un patrón histopatológico común y una etiopatogenia poco clara. Una vez diagnosticadas, cabe descartar la presencia de enfermedades sistémicas (neoplasias hematológicas, enfermedades inflamatorias o procesos infecciosos virales) en las cuales una terapéutica específica y temprana podría modificar la historia natural de las mismas y el de la glomerulopatía.

Conflictos de interés: No hay conflictos de interés a declarar

Bibliografía

- Rosenmann E, Eliakim M. Nephrotic syndrome associated with amyloid-like glomerular deposits. *Nephron* 1977; 18: 301-8.
- Alpers CE, Rennke HG, Hopper J, et al. Fibrillary glomerulonephritis: an entity with unusual immunofluorescence features. *Kidney Int* 1987; 31: 781-9.
- Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Renal diseases with organized deposits. An algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 512-31.
- Iskandar SS, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic features of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 1401-7.
- Fogo A, Qureshi N, Horn RG. Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 367-77.
- Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. Chapter 20. Glomerular Diseases With Organized Deposits (Melvin M. Schwartz) p 917-930.
- Schwartz MM, Lewis EJ. The quarterly case: nephrotic syndrome in a middle aged man. *Ultrastruct Pathol* 1980; 1: 575-82.
- Brady HR. Fibrillary glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 53: 1421-9.
- Alpers C. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy: two entities, not one. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 448-51.
- Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003; 63: 1450-61.
- Vigil A, Olliet A, Gallar P, et al. Rapidly progressive immunotactoid glomerulonephritis and multiple myeloma. *Nephron* 1998; 79: 238-40.
- Churg J, Venkateshan S. Fibrillary glomerulonephritis without immunoglobulin deposits in the kidney. *Kidney Int* 1993; 44: 837-42.
- Rosenmann E, Brisson ML, Bercovitch DD, et al. Atypical membranous glomerulonephritis with fibrillary subepithelial deposits in a patient with malignant lymphoma. *Nephron* 1988; 48: 226-30.
- Gonul II, Gough J, Jim K, et al. Glomerular mesangial fibrillary deposits in a patient with diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 767-72.
- Haas M, Rajaraman S, Ahuja T, et al. Fibrillary immunotactoid glomerulonephritis in HIV positive patients: A report of three cases. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1679-83.
- Rostagno A, Vidal R, Kumar A, et al. Fibrillary glomerulonephritis related to serum fibrillar immunoglobulin- fibronectin complexes. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 676-84.
- Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002; 62: 1764-75.