

# Nefropatía por Ig M.

Careaga CM<sup>1</sup>, Gogorza MC<sup>1</sup>, Corti S<sup>1</sup>, Alvarado C<sup>1</sup>, Cao G<sup>2</sup>, Wainsztein RE<sup>1</sup>.

## Resumen:

La causa más frecuente de Síndrome Nefrótico (SN) idiopático en la infancia es la enfermedad por cambios mínimos (ECM) seguida por la esclerosis focal y segmentaria (EFyS). La evolución y respuesta al tratamiento está estrechamente relacionada con los cambios histológicos subyacentes. La nefropatía por IgM (NIgM) es una causa infrecuente de SN idiopático en la infancia, la cual debe descartarse en aquellos pacientes que presentan corticorresistente o corticodependencia y también en aquellos que presentan alguna característica clínica particular como microhematuria persistente, hipertensión arterial o disminución del filtrado glomerular. Estos pacientes responden generalmente al tratamiento con ciclofosfamida, asociado a corticoides e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o bloqueantes de los receptores. Describimos en esta revisión la forma de presentación, respuesta al tratamiento y evolución de esta enfermedad en tres pacientes seguidos en la Unidad de Nefrología del Hospital Elizalde.

Palabras claves: Nefropatía por IgM, síndrome nefrótico, proteinuria, hematuria, enfermedad renal crónica.

## Summary:

*The most common cause of nephrotic syndrome idiopathic in childhood is minimal change disease, followed by focal and segmental glomerulosclerosis. The evolution and response to treatment is closely related to underlying histological changes.*

*The IgM nephropathy is a rare cause of nephritic syndrome in children, which should be ruled out in those patients with corticorresistencia or corticodependencia and also in those with any clinical particular characteristic such as persistent microhematuria, hypertension or decrease in the glomerular filtrate. These patients usually respond to treatment with cyclophosphamide, associated with steroids and angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or blocking of receptors.*

*We describe in this review the form of presentation, response to treatment and progression of this disease in three patients followed in the Nephrology Unit of the Hospital Elizalde.*

## Introducción

La NIgM es una glomerulonefritis idiopática, que se caracteriza por presentar aumento de la matriz e hiper celularidad mesangial. En la inmunofluorescencia se encuentran depósitos de IgM, frecuentemente asociados a depósitos de C3. Estos presentan un patrón granular, mesangial y difuso.

La microscopía óptica puede mostrar alteraciones semejantes a las observadas en la ECM, hiper celularidad mesangial (HM), o diferentes grados de EFyS.

Debido a que los hallazgos histopatológicos pueden parecerse a la ECM o a la EFyS, algunos autores cuestionan la NIgM como entidad independiente y sostienen que sería una forma de transición entre estas dos enfermedades. Sin embargo otros investigadores la definen como una entidad histopatológica en sí misma, principalmente por la mala respuesta al tratamiento con corticoides<sup>1,2</sup>. La patogénesis de la NIgM, no es clara, se postulan tanto anomalías en la función de los linfocitos T, como así también alteración en la depuración de los inmunocomplejos por las células mesangiales<sup>3</sup>.

Las formas de presentación varían desde SN clásico, proteinuria, proteinuria y hematuria o microhematuria aislada<sup>4</sup>.

El SN idiopático tiene una incidencia de 2 a 7 casos cada 100.000 niños por año. La causa más frecuente de este síndrome es la ECM, seguida por la EFyS.

El SN se define por edema, hipoalbuminemia (albúmina < 2,5g/dl) y proteinuria > a 50 mg/kg/día o 40 mg/m<sup>2</sup>/hora o un índice de Proteinuria/Creatinuria > 2. También se asocia con dislipidemia siendo el rasgo más característico la hipercolesterolemia.

En la ECM generalmente no se observa lesión en la microscopía óptica (MO) o puede encontrarse leve proliferación de las células mesangiales y discreto aumento de la matriz. La Inmunofluorescencia es negativa y en la Microscopía Electrónica (ME) puede verse fusión de los pies de los podocitos.

En la EFyS se observa en la MO focos de esclerosis en algunos glomérulos en forma segmentaria, fibrosis intersticial, atrofia tubular, compromiso vascular, afectando más a los glomérulos ubicados en la unión yuxtamedular. En la Inmunofluorescencia se observan depósitos de IgM y C3 coincidiendo con las zonas de esclerosis glomerular y la ME presenta fusión difu-

<sup>1</sup> Unidad de Nefrología.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica.

Dirección Postal: Dra. Claudia Mabel Careaga. Servicio de Nefrología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. E-mail: cmcareaga@hotmail.com

sa de los pies de los podocitos, la membrana basal capilar de aspecto laminado y colapso parcial de los capilares.

La evolución y respuesta al tratamiento del SN guarda estrecha relación con la histología. Se realiza punción biopsia renal a los pacientes corticoresistentes o los que presentan SN secundario.

La ECM es sensible al tratamiento con corticoides en el 90% de los casos, mientras que la EFyS presenta alta resistencia al mismo.

Los pacientes corticosensibles son aquellas que negativizan la proteinuria durante el tratamiento, en general presentan recaídas durante su evolución. En algunos niños estas recaídas son reiteradas denominándolos recaedores frecuentes, definiéndose las recaídas frecuentes (RF) como más de 2 recaídas en 6 meses o más de 3 en 1 año.

Los pacientes corticoresistentes son aquellos que no responden al tratamiento con corticoides.

Se consideran corticodependientes los que recaen al disminuir la dosis de corticoides, o dentro de los 14 días de haber negativizado la proteinuria.

De los pacientes a los cuales se les realizó biopsia renal por SN corticoresistente o recaedores frecuentes con hematuria o disminución de la función renal, un pequeño porcentaje presentó NlgM. Debido a que esta no es una patología frecuente como causa de SN en la infancia describiremos en esta oportunidad tres casos con manifestaciones clínicas poco habituales. (Cuadro 1)

### Caso 1:

Niña de 10 años, que debutó con SN a los 6 años, presentando edemas generalizados. Proteinuria 104 mg/kg/día, albúmina 1,59 mg/dl, colesterol 394 mg/dl, tensión arterial (TA) y función renal (FR) normales. Como dato significativo presentó durante la evolución microhematuria persistente. La paciente fue corticosensible en el debut y en las 2 recaídas siguientes, comportándose como corticoresistente en la tercera recaída. Recibió tratamiento con metilprednisona y posteriormente ciclofosfamida a dosis habituales, obteniéndose remisión completa, la que se mantiene hasta la fecha.

La anatomía patológica mostró:

MO: incremento focal y segmentario de la matriz y celularidad mesangial. Hipertrofia y desprendimiento difuso de podocitos, túbulos con ocasionales focos de atrofia.

IF: IgM (+++/+++) granular y con cúmulos mesangiales y parietales difusos y segmentarios.

C3: (+++/+++) granular, parietal y mesangial, focal y segmentario.

IgG: (-)

Diagnóstico.: Nefropatía por IgM.

FIGURA N° 1

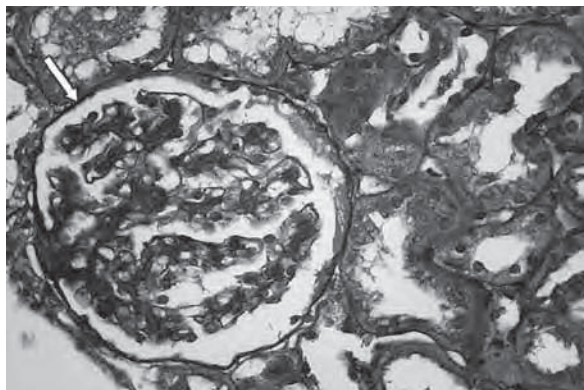


Imagen representativa de la lesión elemental observada en los glomérulos correspondientes a la biopsia del Caso 1. El incremento de la matriz y de la celularidad mesangial fue escaso y predominantemente segmentario (flecha) acompañado por colapso parcial de las luces capilares (PAS 400X).

### Caso 2:

Niña de 11 años, que debutó con SN a los 7 años, presentando edemas generalizados, ascitis y derrame pleural. Proteinuria 280 mg/kg/día, albúmina 0.92 mg/dl, colesterol 374 mg/dl, TA y FR normales. Como dato relevante presentó glucosuria. Se realizó tratamiento con corticoides y por ser corticoresistente se colocó ciclofosfamida obteniéndose remisión completa hasta la fecha.

La anatomía patológica mostró:

MO: Leve incremento focal y segmentario de la matriz y celularidad mesangial. Desprendimiento de los podocitos.

IF: IGM (++/+++) granular, parietal y mesangial, segmentario y difuso.

IGA, IGG (-) C3 (++/+++).

Diagnóstico: Nefropatía por IgM.

FIGURA N° 2

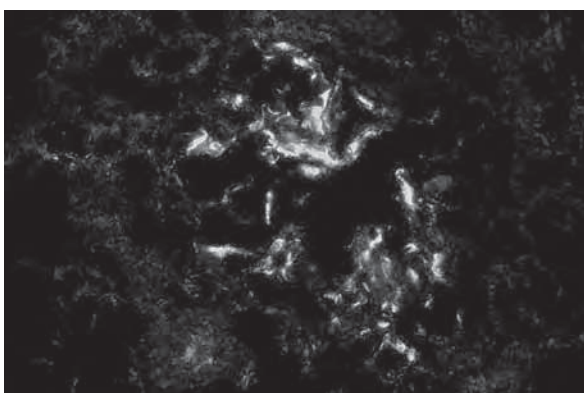


Imagen de inmunofluorescencia que ilustra la distribución que adquirieron los depósitos de IgM en los glomérulos del Caso 2. Nótese el patrón predominantemente mesangial segmentario, el cual se repitió en la totalidad de los glomérulos de la biopsia (Inmunofluorescencia directa, 400X).

### Caso 3:

Niño de 6 años que debutó a los 2 años y 6 meses con SN, presentando edemas generalizados, ascitis y derrame pleural. Proteinuria 152 mg/kg/día, albúmina 0.88 mg/dl, colesterol 504 mg/dl, triglicéridos 1200 mg/dl, TA y FR normales.

Como dato significativo presentó durante la evolución de la enfermedad dislipidemia severa, alcanzando valores de triglicéridos de 1700 mg/dl y colesterol de 700 mg/dl por lo cual recibió dieta hipograsa y omega 3.

En la última recaída comienza con debilidad muscular, tetania y convulsiones por lo que se interna en la Unidad de Terapia Intensiva, detectándose proteinuria masiva con hipoalbuminemia, caída de filtrado a 22 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/SC simultáneamente con: hipocalcemia, hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, glucosuria con glucemia normal y acidosis metabólica configurando un Síndrome de Fanconi recibiendo tratamiento sustitutivo.

Se realizó tratamiento con corticoides y clorambucilo siendo resistente inicialmente, posteriormente recibió nuevo ciclo de corticoides con remisión total. Durante la última internación recibió pulsos de metilprednisolona, metilprednisona y ciclofosfamida vía oral mejorando la función renal con remisión parcial.

La anatomía patológica mostró:

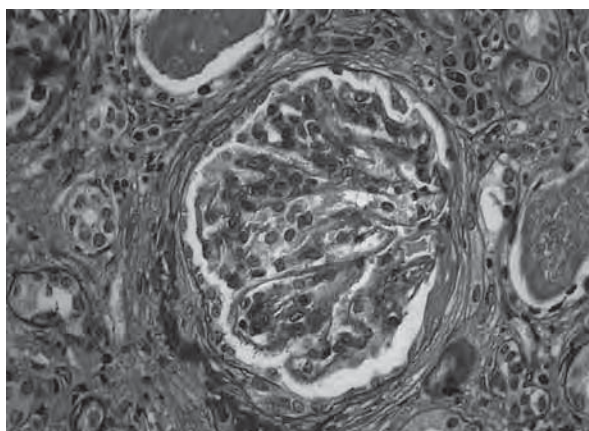
MO: Incremento de la matriz y celularidad mesangial, 26% de glomerulos en oblea, fibrosis intersticial con extensa atrofia tubular. Engrosamiento de las paredes capilares. Daño podocítico difuso.

IF: IGM (+++/+++), granular, en cúmulos mesangiales, global y difuso.

IGA (+/+++), IGG(++/+++), C3 (+++/+++).

Diagnóstico: nefropatía por IgM.

FIGURA N° 3



Glomerulo que muestra incremento de la matriz y de la celularidad mesangial, colapso capilar y fibrosis pericapsular correspondiente a la biopsia del Caso 3. Severo daño tubulointerstitial acompañante (PAS 400X).

### Discusión:

El diagnóstico de NlgM se realiza a través de la Inmunofluorescencia, ya que la MO puede demostrar cambios glomerulares semejantes a la ECM, HM, o EFyS.

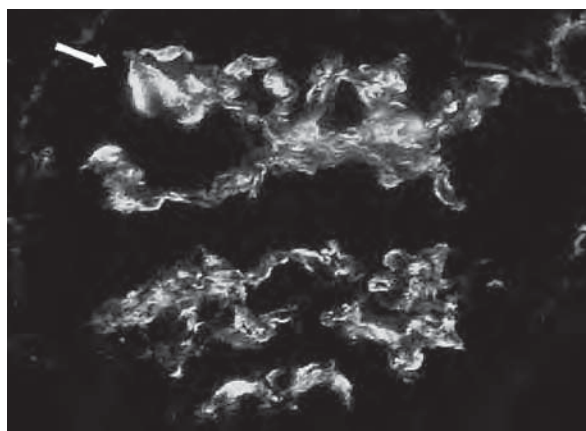
En la Inmunofluorescencia los depósitos de IgM adquieren un patrón granular y mesangial, global, o segmentario y difuso. En general la IgM no coexiste con otras Inmunoglobulinas, pero de hacerlo deben tener intensidad menor y ser la IgM la prevalente.

El diagnóstico diferencial debe ser realizado con la EFyS en la cual los depósitos de IgM suelen coincidir con las lesiones de esclerosis características, y se encuentran como depósitos groseros, en cúmulos segmentarios. En esta última entidad también se la puede identificar en las paredes vasculares (Figuras 4 y 5).

Como se mencionó previamente la nefropatía por IgM es una causa rara de SN idiopático y debe sospecharse en pacientes corticoresistentes, corticodependientes o recaedores frecuentes con características clínicas particulares como microhematuria, hipertensión y/o disminución del filtrado glomerular. Estos pacientes en general responden al tratamiento con ciclofosfamida y reciben además con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina y/o Bloqueantes de los Receptores ATII.

Algunos investigadores sostienen que estos pacientes presentan una respuesta deficiente a los inmunosupresores, lo que observamos en el caso 3. Los parámetros de mal pronóstico clínicos son hipertensión arterial y proteinuria masiva persistente; y los histopatológicos son fibrosis intersticial que está fuertemente relacionada con la evolución a la enfermedad renal crónica terminal.

FIGURA N° 4



Depósitos globales mesangiales de IgM que segmentariamente involucran a ocasionales paredes capilares. En un sector (flecha) se observa un cúmulo coincidente con segmento de esclerosis. Diagnóstico: Nefropatía por IgM.

**CUADRO N° 1**

Características clínicas, terapéuticas e histopatológicas de 3 pacientes con Nefropatía por IgM

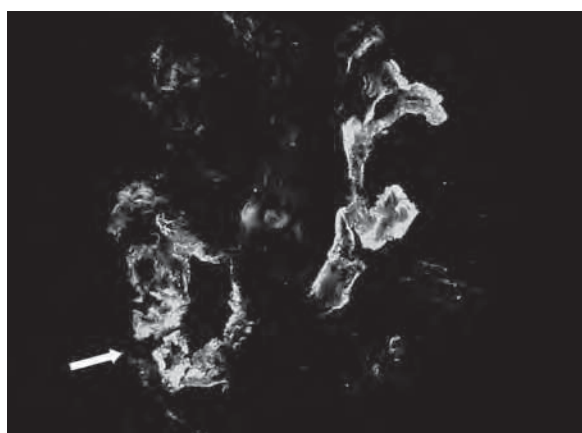
Caso	Edad de debut	Sexo	Presentación	FR	TA	Tratamiento		Anat. Patológica	
						CT	CF	MO	IF
1	6a	F	SN Microhematuria	N	N	CS/CR	RMC	HM	IgM+++ C3 +++
3	7a	F	SN	N	N	CR	RMC	HM	
3	2a 9m	M	SN Microhematuria	IR	N	RF	CT	HM	IgM++ NM IgM+C3 +

**Conclusión:**

La Nefropatía por IgM es una causa poco frecuente de SN en la infancia que se manifiesta con características clínicas y evolutivas particulares. Teniendo en cuenta esto se debe estar atento ante aquellos pacientes que presenten SN idiopático acompañado de hipertensión, microhematuria, disminución del filtrado y pobre respuesta al tratamiento corticoideo.

A estos niños se les debe realizar PBR con MO e IF ya que algunos de ellos pueden responder favorablemente a otros inmunosupresores.

**FIGURA N° 5**



Depósitos mesangiales y parietales segmentarios de IgM en la EFyS. En este caso se demuestran cúmulos grosos de la inmunoglobulina coincidente con sectores de esclerosis, que involucran al hilio glomerular (flecha). Diagnóstico: EFyS con depósitos de IgM.

**Bibliografía:**

1. Swartz SJ, Eldin KW, Hicks MJ, Feig DI. Minimal change disease with IgM+ immunofluorescence: a subtype of nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009, 24:1187-1192.
2. Vilches AR, Turner DR, Cameron JS, Ogg CS, Chantler C, Williams DG. Significance of mesangial IgM deposition in "minimal change" nephrotic syndrome. *Lab invest* 1982, 46:10-15.
3. Silverstein DM, Craver RD. Mesangial hypercellularity in children: presenting features and outcomes. *Pediatr Nephrol* 2008, 23:921-928.
4. Juhani M, Heikki S, Jukka M, Heikki H, Amos P. IgM nephropathy clinical picture and long-term prognosis. *American Journal of Kidney Disease* 2003, Vol 41. N° 2: 343-350.