

XII Reunión Científica del Club de Nefropatología

Caso 14

ENTEROPATÍA AUTOINMUNE ASOCIADA A NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL POR ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL TUBULAR Y A GLOMERULONEFRITIS NECROTIZANTE

M. Melgosa Hijosa, M.L. Picazo García, L. Espinosa Román,
M.C. Bravo Laguna, R. Álvarez Doorno**, R. Lama More***.*

Servicio de Nefrología Infantil, Anatomía Patológica* Inmunología **y
Gastroenterología Infantil ***. Hospital Universitario "La Paz".

Caso clínico:

Antecedentes personales:

Embarazo normal. Parto a término con forceps. PRN: 3.400 gr. Periodo neonatal normal. Ingresado desde los 2 hasta los 6 meses de edad en su Hospital de origen por curva de peso plana y deposiciones diarreicas abundantes siendo diagnosticado de diarrea intratable de causa desconocida. Biopsia intestinal: atrofia vellositaria subtotal con hiperplasia criptica. El cuadro clínico se catalogó de posible intolerancia a proteínas de leche de vaca y cedió paulatinamente, siendo dado de alta al año de vida.

Entre el año y los 4 años la evolución fue buena, pero a los 5 años (1990), presenta de nuevo anorexia, astenia, pérdida de peso y diarrea secretora intensa, siendo entonces diagnosticado de enteropatía autoinmune con anticuerpos antieenterocito positivo. El cuadro clínico fue tratado con corticoides y ciclosporina, con buena evolución. La corticoterapia se mantuvo hasta 1993 (2 años asintomático) y la ciclosporina se retiró en febrero-96. Un año más tarde (agosto-97), presentó una nueva recaída digestiva, reiniciándose tratamiento con corticoides y ciclosporina.

En diciembre-00, tras 3 años asintomático, vuelve a retirarse toda la inmunosupresión, presentando nueva recaída, siempre digestiva, en febrero-02, motivo por el que se reinicia corticoterapia y tratamiento con tacrolimus. La corticoterapia se suspende en diciembre-03 y desde ese momento tan solo recibía tacrolimus a una dosis de 0,5 mg cada 12 horas. Desde marzo 2004, la dosis se había disminuido a 0,5 mg al día.

Durante toda la evolución el paciente no había presentado en ningún momento sintomatología extradigestiva. En el último control realizado, en septiembre -03, la analítica sanguínea era normal con creatinina de 0,8 mg/dl y sin aumento de reactantes de fase aguda. En toda su evolución no constaba la valoración del sedimento urinario.

Enfermedad actual:

En junio de 1994, a los 19 años de edad, el paciente presenta un cuadro de insuficiencia renal aguda (máxima creatinina = 2,5 mg/dl) que se acompaña de fiebre, anorexia, astenia, aumento de reactantes de fase aguda y anemia. No edemas. Proteínas totales normales (7,7 g/l)

con albúmina en límite bajo (3,6 g/l) y colesterol normal (146 mg/dl) Diuresis y tensiones arteriales normales. Microhematuria y proteinuria significativa (1,1 g/día) pero no nefrótica. En esta situación se realiza una biopsia renal que muestra una intensa nefritis tubulointersticial aguda (fig. 1) con depósitos difusos y generalizados con anti-IgG en la membrana basal tubular (fig. 2), altamente sugestiva de nefritis mediada por anticuerpos anti-membrana basal tubular. Además, en los 9 glomérulos conservados existía una nefropatía membranosa (figs. 2 y 3) con lesiones asociadas de glomerulonefritis necrotizante y esclerosante segmentaria y focal con semilunar epiteliales y fibrosas en 4 de los 9 glomérulos no esclerosados (fig.4).

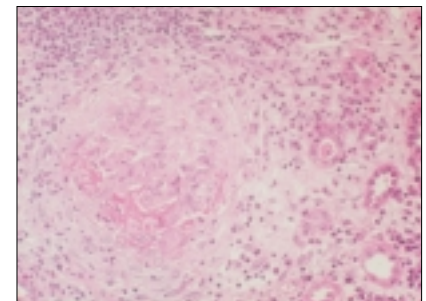
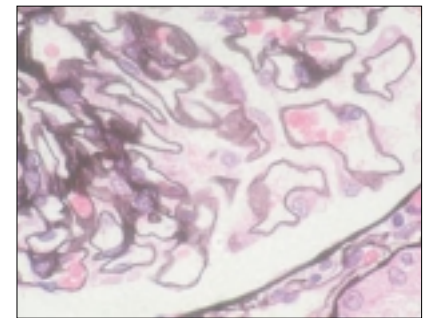
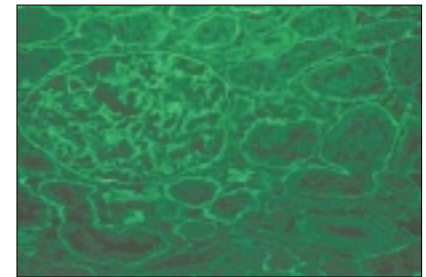
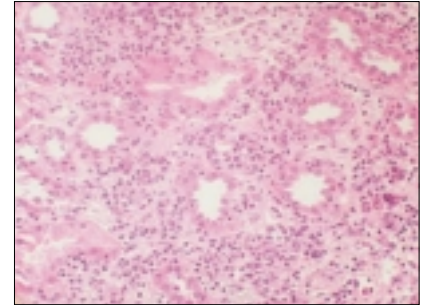
El complemento fue normal y ANAs, ANCAs, anti-MBG y anticuerpos antienterocito fueron negativos, pero se detectó la presencia en suero de anticuerpos antimembrana basal tubular (anti-MBT). Ante el aumento progresivo de la creatinina y la persistencia de la fiebre se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona así como ciclofosfamida oral que al cabo de un mes fue sustituida por bolos i.v., administrándose un total de 5 con periodicidad mensual. Los esteroides se han ido disminuyendo paulatinamente hasta una dosis de 10 mg/día a los 6 meses de tratamiento que es la que mantiene en el momento actual. La fiebre desapareció a las 24 horas de iniciar el tratamiento. 7 meses después el paciente está asintomático y los anti-MBT se han negativizado. La creatinina ha disminuido hasta un valor de 1,2 mg/dl (Cl Cr: 100'8 ml/min/1,73 m²; F.G.= 106 ml/min/1,73 m²) y el sedimento es normal.

Diagnóstico:

Enteropatía autoinmune con afectación renal consistente en nefritis tubulointersticial aguda por anticuerpos anti-MBT y nefropatía membranosa con lesiones asociadas de glomerulonefritis necrotizante y esclerosante segmentaria y focal.

Discusión:

La enteropatía autoinmune (EA) es una rara entidad descrita en 1985 por Unsworth y Walker Smith. Se define por la existencia de una diarrea profusa, hipersecretora con atrofia vellositaria severa refractaria a la exclusión alimentaria, la presencia de autoanticuerpos circulantes antienterocito y la



XII Reunión Científica del Club de Nefropatología

asociación a otras manifestaciones de autoinmunidad: dermatitis eczematiforme, diabetes insulino-dependiente, hipotiroidismo, anemia hemolítica autoinmune etc.

En la mayor parte de los casos publicados hasta el momento, los pacientes afectados son varones y hay un agrupamiento familiar que hace pensar en una herencia ligada al cromosoma X. En nuestro caso no había antecedentes familiares constatados.

Se ha descrito la presencia de afectación renal en aproximadamente un tercio de los casos publicados con clínica tanto de síndrome nefrótico como de afectación tubular. En los primeros casos, la lesión anatomopatológica hallada es casi constatemente una nefropatía membranosa; en los segundos lo predominante es la nefritis tubulointersticial. En algunos casos, como en el nuestro, las lesiones coexisten. Se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-MBT en muchos de estos pacientes, tanto con lesión predominantemente glomerular como tubular. El papel que puedan desempeñar estos anticuerpos en el desarrollo de la lesión no está claro.

La coexistencia de lesiones de nefropatía membranosa con una nefritis tubulointersticial aguda autoinmune en un mismo paciente es una situación anatomopatológica rara que ha sido definida por algunos autores como un síndrome aislado. Este cuadro aparece predominantemente en varones, parece tener una herencia ligada al X y puede asociar alteraciones extra-renales digestivas. Probablemente este cuadro y la EA no son más que la misma entidad que recibe distintos nombres según la sintomatología predominante.

El papel que los distintos tipos de anticuerpos hallados en estos pacientes tienen sobre la patogenia de la enfermedad no está claro. En aquellos pacientes en los que la clínica digestiva predomina, los anticuerpos antienterocito definen el cuadro pero se describe con frecuencia el hallazgo de anticuerpos antiMBT y antiepitelio tubular renal con o sin clínica aparente. En los casos encuadrados como síndrome de NTI autoinmune con nefropatía membranosa, los Acs anti MBT son los que definen el cuadro pero se describe la presencia de anticuerpos antiepitelio intestinal y antiepitelio tubular renal en algunos pacientes. Se ha descrito también la presencia de anticuerpos anti membrana alveolar pulmonar, antitirocito, antieritrocito, etc. No está claro si todos los Acs reaccionan frente a un mismo Ag común en distintas membranas o si se reacciona frente a distintos antígenos dentro de un desorden inmunológico general.

Hay varios datos curiosos en nuestro paciente. En primer lugar llama la atención lo tardíamente que aparece la afectación renal y la total ausencia de síntomas digestivos, con anticuerpos antienterocito persistentemente negativos. En los casos publicados la afectación entérica y renal no siempre es simultánea pero en casi todos los casos aparece antes de los 5 años. Es cierto, por otra parte, que no se estudió su sedimento y que no podemos asegurar que no existiera previo a este episodio ninguna manifestación renal.

Otro hecho curioso es la aparición de lesiones activas de glomerulonefritis necrotizante. Esta asociación, hasta donde hemos podido revisar, no había sido publicada previamente, ni en el contexto de una EA ni en el del síndrome NTI-glomerulonefritis membranosa. Lo que sí está descrito, aunque infrecuentemente, es la asociación de glomerulonefritis membranosa con glomerulonefritis necrotizante, en algunos casos tras años de evolución de la primera. En estos

casos es frecuente la asociación o con ANCA (+) pero no es constante y la evolución es más agresiva que la de la nefropatía membranosa aislada, pudiendo responder a terapia inmunosupresora como ocurrió en nuestro paciente. No podemos saber si nuestro paciente durante los periodos de exacerbación digestiva presentó proteinuria ya que no se estudió el sedimento y es posible elucubrar que la GN membranosa estuviera presente desde años antes.

Bibliografía:

1. Habib R, Beziau A, Goulet O, Blanche S, Niaudet P. "Atteinte rénale des entéropathies auto-immunes". Ann Pédiatr (Paris) 1993 40: 103-107.
2. Colletti RB, Guillot AP, Rosen S, et al: " Autoimmune enteropathy and nephropathy with circulating antiepithelial cell antibodies". J Pediatr 1991; 118: 858-864
3. Kobayashi I, Imamura K, Yamada M, et al: "A 75 kD autoantigen recognized by sera from patients with X-linked enteropathy associated with nephropathy. Clin Exp Immunol 1998 111: 527-531.
4. Griswold WR, Krous HF, Reznik V. Et al: "The syndrome of autoimmune interstitial nephritis and membranous nephropathy" Pediatr Nephrol 1997 11: 699-702
5. Tse WY, Howie AJ, Adu D, et al. "Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy: a report of 10 cases". Nephrol Dial Transplant (1997) 12: 1017-1027.