

Caso Clínico

Nefropatía relacionada con el colágeno IV en paciente adulto joven

Marta Cazo¹, María Gómez¹, Arnaldo Villalba¹, Nelly Delgado¹, Mirian López¹

¹Hospital Nacional de Itaugua, Departamento de Nefrología, Itaugua, Paraguay.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Fecha de envío:
29/10/2023

Fecha de aprobación:
11/11/2023

Palabras claves:
Síndrome nefrótico, Podocitopatía, Nefropatía relacionada al colágeno tipo IV

Autor para correspondencia.
Correo electrónico:
martacazo@yahoo.com.ar
(M. Cazo)

Keywords:
Nephrotic syndrome, Podocytopathy, Nephropathy related to type IV collagen

RESUMEN

Se presenta el cuadro clínico de una paciente de sexo femenino de 40 años de edad, con obesidad mórbida que debutó con un síndrome nefrótico, con deterioro de la función renal que progresó llegando a necesitar terapia de sustitución renal, coincidentemente con descompensaciones infecciosas, con serologías para colagenopatías negativas, anticuerpos ANCA P y C negativos serologías virales negativas, anti-PLA2R negativos, se realizó biopsia renal donde se constató a la microscopía electrónica fusión de pedicelos y una membrana basal glomerular adelgazada, sin alteraciones oculares ni hipoacusia, sin el síntoma predominante de hematuria, llegando a un probable diagnóstico de una asociación de Nefropatía relacionada al colágeno tipo IV más una podocitopatía.

Collagen IV-related nephropathy in a young adult patient

ABSTRACT

The clinical picture of the 40-year-old female patient with morbid obesity who presents with nephrotic syndrome, with deterioration of renal function that progresses to the point of needing RRT, coincidentally with infectious decompensations, with serologies for collagenopathy negative for ANCA antibodies. and C negative, ANCA P and C serologies, viral serologies negative, anti-PLA2R negative, renal biopsy was performed where electron microscopy revealed fusion of pedicels and a thinned glomerular basement membrane, without ocular alterations or hearing loss, without the symptom predominant hematuria, leading to a probable diagnosis of an association of nephropathy related to type IV collagen plus podocytopathy.

Introducción

La membrana basal glomerular es uno de los tres principales componentes estructurales que constituyen la barrera de filtración glomerular del riñón. Está constituida por docenas de proteínas de matriz y las más importantes son el colágeno tipo IV, las lamininas fibronectinas, proteoglicanos, heparán sulfato y enactina².

El colágeno tipo IV es uno de los componentes más importantes de la membrana basal y están for-

mados por cadenas alfa codificadas por seis genes. Las mutaciones en cualquiera de los genes del colágeno de tipo IV (COL4A3, COL4A4 y COL45) son responsables del Síndrome de Alport ligada al cromosoma x, Síndrome de Alport con herencia autosómica recesiva y más raramente Síndrome de Alport con herencia autosómica dominante y la Nefropatía de la membrana basal delgada³.

El síndrome de Alport es la segunda enfermedad renal hereditaria más frecuente¹. En los últimos años se han publicado diferentes opiniones sobre la

nomenclatura de la hematurias familiares quedando obsoleto el término de hematuria familiar benigna siendo un concepto que no contempla la genética ni la clínica¹. Los síntomas son variables desde pacientes asintomáticos o con hematuria glomerular, hipoacusia neurosensorial bilateral, afectación ocular, proteinuria y evolución a enfermedad renal terminal.

Caso Clínico

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 40 años de edad, procedente de la ciudad de Paraguari, con obesidad mórbida, sin otra patología de base, sin hábitos tóxicos, que acudió al Hospital Nacional de Itaugua, con antecedente de síndrome nefrótico, hipertensión arterial y deterioro de la función renal.

Dicho síndrome inició 4 meses antes, posterior a un cuadro viral respiratorio (Bronquitis) que fue tratado de forma ambulatoria con corticoides, posteriormente presentó infección por SARS-COV2 que requirió internación por 2 días, 22 días posterior al alta acudió para su control donde se constató edema en ambos miembros inferiores y alteración del perfil renal, sin otra clínica acompañante.

Se realizaron estudios laboratoriales llegando al diagnóstico de Síndrome Nefrótico con deterioro de la función renal e inició tratamiento antiproteinurico. Se realizó seguimiento en forma ambulatoria para completar estudios ante la sospecha de glomerulopatía. Tras la confirmación de Síndrome Nefrótico con autoinmunidad negativa se decidió realizar Biopsia renal en Brasil, ante la persistencia de edemas generalizados, disminución de la diuresis y deterioro del perfil renal por lo que se decidió su internación.

La paciente ingresó lúcida, con taquipnea, hipertensa, afebril, y en anasarca.

Exploraciones complementarias a su ingreso:

Análisis de sangre:

- Hb: 10,3 mg/ Hto: 30%
- GB: 17.750 N: 73% L: 22%
- Plaquetas: 368.000 por microlitro de sangre
- TP: 148% TTPA: 25 Segundos, Fibrinógeno 620 mg/dl
- Glicemia: 77 mg/dl
- Urea: 210 mg/dl, creatinina: 2,25 mg/dl
- CKD-EPI: 26 ml/min/1,73 m²
- Sodio: 134 mEq/l, Potasio: 4,8 mEq/l, Cloro: 105

mEq/l.

- Proteínas totales: 3,8 mg/dl ,Albúmina: 1,8 mg/dl
- Colesterol total: 397 mg/dl ,Triglicéridos: 386 mg/dl
- Inmunología: Niveles séricos de C3 C4 normales
- ANA-Anti DNA negativos, ENA negativos
- ANCA P ANCA C negativos.
- Serologías para Hepatitis B, C y HIV negativos
- Anti-PLA2R negativo
- Sedimento urinario: Leucocitos: 0-5 Hematíes 0-5: Proteínas +++.
- Cociente Proteínas/Creatinina: 1190 mg/g.
- Orina de 24 horas (diuresis: 2930): Proteinuria: 11,954 mg/24 hs
- Electrocardiograma y Rx de tórax: sin alteraciones
- No se detecta sordera ni defectos oculares.

Durante su internación se realiza infusión de furosemina 400 mg/día con albúmina, tratamiento antiproteinurico con :Losartan 50 mg cada 12 hs, espironolactona 50 mg/día, ASS 125/día , con buena respuesta al inicio, presenta diuresis de 2500-3000/24 horas, disminución de los valores de urea, creatinina y mejoría del edema.

Tras una semana de internación presentó fiebre y síntomas de infección urinaria con orina simple patológica por lo que se inició antibioticoterapia con : Meropenem 500 mg/día cubriendo foco urinario de forma empírica. Concomitantemente al cuadro infeccioso presentó empeoramiento del perfil renal y disminución de la diuresis llegando a la anuria por lo que se decidió iniciar tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis . Tras un mes de Hemodiálisis la paciente presentó mejoría del perfil renal y normalización de la diuresis, disminución del edema por lo que se suspendieron las sesiones de hemodiálisis, quedando sólo con tratamiento médico, posteriormente fué dada de alta.

Se realizó seguimiento y se decidió iniciar tratamiento con ciclofosfamida ajustado a la función renal en forma ambulatoria durante 2 meses, sin tener aún el resultado de la Biopsia Renal, presentó nuevamente aumento de los edemas y deterioro del perfil renal con disminución del ritmo diurético por lo que se indicó nuevamente tratamiento sustitutivo renal quedando en hemodiálisis trisemanal en forma definitiva

Se recibió posteriormente el informe de la biopsia renal:

Microscopía óptica:

En varias secciones histológicas examinadas se observaron 20 glomérulos de tamaño regular, que ex-

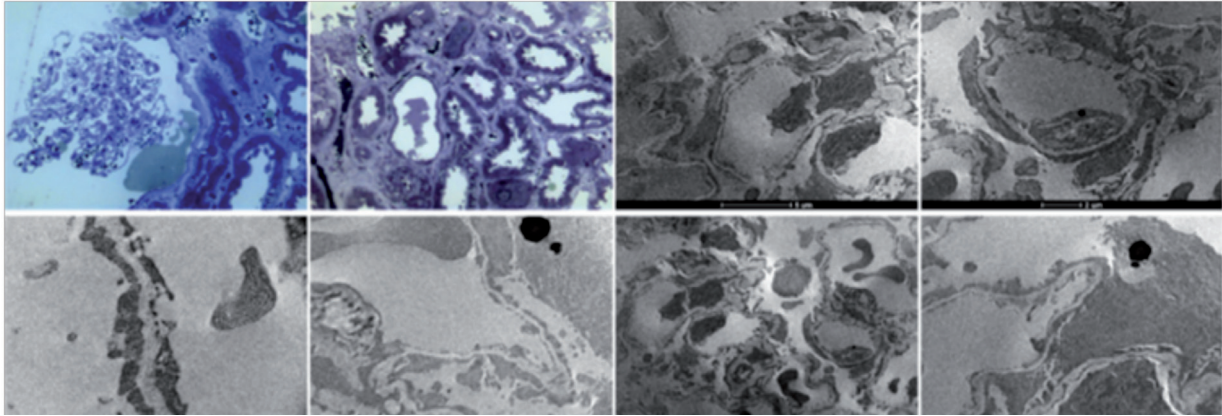


Figura 1. Glomérulo donde se evidencia fusión de pedicelos, membrana basal glomerular de 140 a 186 nm, sin depósitos amorfos ni fibrilares, en mesangio y asas capilares del intersticio.

hiben matriz mesangial y celularidad cercana a los límites normales.

Ninguno de los glomérulos estaban esclerosados globalmente. Las asas capilares de los penachos glomerulares son delgadas, sin signos de lesiones proliferativas o esclerosantes. Los glomérulos se agrandan difusamente en tamaño/volumen. Los vasos, túbulos o intersticio están bien conservados con ligera interposición de fibrosis (5-10%) y raras células inflamatorias

Inmunofluorescencia

Se observó negatividad en el comportamiento glomerular para todos los inmunomarcadores investigados, que incluían IgG, IgA, IgM, C1Q, C3, Kappa, Lambda y Fibrinógeno.

Microscopía electrónica: único glomérulo, no fueron detectados depósitos amorfos o fibrilares en mesangio y asas capilares, los podocitos con fusión de pedicelos en la mayoría de las asas capilares. La membrana basal glomerular presenta espesor disminuido de 140-186 nm, los túbulos sin alteraciones ni depósitos inflamatorios, no se evidencia agregados reticulares endoteliales en los vasos del intersticio y capilares glomerulares

Los hallazgos observados asociados a una historia clínica de disfunción renal con hematuria plantean la posibilidad de que se trate de enfermedades cuyos diagnósticos sólo se definen después del análisis ultraestructural por microscopía electrónica como en la nefropatía relacionada con el colágeno IV - Enfermedad de la membrana basal glomerular delgada / Síndrome de Alport. Asociada a Podocitopatía difusa extensa.

Discusión

La hematuria glomerular que persiste durante al menos un año ocurre en al menos el 1% de la población y generalmente se debe a una nefropatía de la membrana basal delgada (TBMN). Con mucha menor frecuencia, resulta del síndrome de Alport³.

El síndrome de Alport se caracteriza por hematuria, insuficiencia renal, pérdida auditiva, lenticono y manchas retinianas; una membrana basal glomerular laminada (GBM) con una composición anormal de colágeno IV; y mutaciones en los genes COL4A5 o COL4A3/COL4A4. El 85% de las familias tienen herencia ligada al cromosoma X con mutaciones en COL4A5, y la mayoría de las demás tienen una enfermedad autosómica recesiva con mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en ambas copias (en trans) de COL4A3 o COL4A4. La herencia autosómica dominante es muy rara y resulta de variantes heterocigotas COL4A3 o COL4A4³.

Los individuos con Nefropatía de la membrana basal delgada (TBMN) tienen hematuria aislada. La TBMN generalmente es causada por mutaciones heterocigotas COL4A3 o COL4A4.

El síndrome de Alport y la Nefropatía de la membrana basal delgada pueden ser clínica y ultraestructuralmente indistinguibles. Sin embargo, la distinción entre síndrome de Alport y Nefropatía de la membrana basal delgada es fundamental debido a los diferentes riesgos de insuficiencia renal y otras complicaciones para el individuo y sus familiares.

Existe una asociación de otras glomerulopatías que presentan mutaciones en el colágeno tipo IV. En cuanto a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la mayoría de los casos mostraron herencia autosómica dominante, con mutaciones heterocigotas en COL4A3 y COL4A4 que representan el 67% de los casos positivos⁴.

Además, varios informes de casos recientes han observado mutaciones supuestamente patogénicas en estos genes entre individuos con nefropatía hematórica familiar inicialmente diagnosticada como NlgA⁵.

Hasta la fecha, se han encontrado mutaciones COL4A3-5 supuestamente patógenas en 9 de los 46 casos de NlgA familiar (20%), un resultado similar al de las evaluaciones de pacientes clínicamente diagnosticados con glomeruloesclerosis focal y segmentaria familiar para mutaciones en estos genes⁵.

Nosotros presentamos con este caso una asociación de una probable Nefropatía del colágeno tipo IV con membrana basal adelgazada que no se acompaña de hematuria ni de trastornos auditivos ni oculares con una podocitopatía ya que en la microscopía electrónica se evidenciaba fusión de pedicelos y con clínica de Síndrome nefrótico sin respuesta a inmunosupresores.

Las Podocitopatías familiares están causadas por diferentes mutaciones de genes y entre ellas las de la membrana basal glomerular, el colágeno tipo IV A3/A4/A5/A6⁶.

Las pruebas genéticas son de gran importancia para confirmar el diagnóstico de Sx de Alport en el paciente, al igual que para la realización de la debida correlación genotipo-fenotipo, así como en el asesoramiento y consejo genético adecuado, el cual, una vez conocida la o las mutaciones presentes en la familia y con el debido conocimiento del tipo de herencia, requiere la búsqueda activa y la trazabilidad genética de nuevos casos y de portadores en la familia, así como también en el diagnóstico preimplantacional y prenatal⁷.

En países de ingreso mediano y bajo de Latinoamérica, donde no se cuenta con las pruebas genéticas para la realización del diagnóstico, la biopsia renal es una alternativa útil para realizar el diagnóstico aunque se precisa de microscopía electrónica para detectar las alteraciones en la Membrana basal glomerular⁷.

Conclusión

Nuestra paciente debutó con síndrome nefrótico y deterioro de la función renal posterior a cuadro infeccioso viral, con poca respuesta al tratamiento desde el inicio del cuadro, llegando a enfermedad renal terminal en un periodo de tiempo corto.

La biopsia renal plantea la posibilidad de que se trate nefropatía relacionada con el colágeno IV aunque no se constató sordera ni alteraciones oculares. Además presentó una asociación con una podocitopatía, con clínica de Síndrome nefrótico, no habitual de una Nefropatía relacionada al colágeno tipo IV que más bien cursa con hematuria, trastornos oculares y auditivos. Las opciones terapéuticas fueron limitadas, se realizó tratamiento oportuno de la proteinuria pero no se pudo retrasar la progresión hacia la Enfermedad renal crónica terminal.

Financiación

Financiación propia de los autores.

Conflicto de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Contribución de los autores

MGC: corrección del resumen clínico, formulación de la discusión, conclusión y bibliografía. MG: recolección de datos y resumen del caso clínico. AV: resumen de la anatomía patológica. ND: recolección de datos del laboratorio e introducción. ML: Revisión final del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furlanoa M, 23/11/2022, Síndrome de Alport y Hematurias Familiares, Enfermedades Renales Hereditarias, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert. Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau). Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona.
2. Carracedoa J, Ramírez R, 2 Fisiología Renal Revista Nefrología al día
Fecha actualización: 05/10/20
3. Savige, J; Martín G. marzo de 2013, Directrices de expertos para el tratamiento del síndrome de Alport y la nefro-

patía de la membrana basal delgada, Revista de la Sociedad Estadounidense de Nefrología 24(3):p 364-375, | DOI: 10.1681/ASN.2012020148

4. De Constantino J; Savva I 2015 Portadores del síndrome de Alport autosómico recesivo con nefropatía de membrana basal delgada que se presenta como glomerulosclerosis focal y segmentaria en la vejez. Nefrona 2015 130 (4): 271-280. <https://doi.org/10.1159/000435789>
5. Li Y 10, Groopman E, Mutaciones del colágeno tipo IV en la nefropatía IgA familiar, Publicado: 24 de abril de 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.011> opman 10
6. Ballarina J, Arceb Y, Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria, Revista Nefrología al Día de la SEN Actualización: 01/10/2022
7. Courville K, Landires I. Síndrome de Alport: una actualización en fisiopatología, genética, diagnóstico y tratamiento. Rev Nefrol Dial Traspl. 2021; 41(1):62-71.