

Nefropatía por IgA en una adolescente con lupus eritematoso sistémico juvenil. Reporte de caso

IgA Nephropathy in an adolescent with juvenile systemic lupus erythematosus. A case report

Mearlyn Basabe^{1,2} , Avelina Troche^{1,2} , Marlene Martínez-Pico^{1,2} , Zoilo Morel^{2,3} 

¹ Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Departamento de Pediatría, Nefrología Pediátrica. Asunción, Paraguay.

² Universidad Católica de Asunción. Asunción, Paraguay.

³ Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Departamento de Pediatría, Reumatología Pediátrica. Asunción, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico juvenil (LESJ) es una enfermedad autoinmunitaria, multisistémica, caracterizada por la producción de autoanticuerpos y el desarrollo frecuente de glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos. La nefritis lúpica es una complicación frecuente y grave del LESJ, con alta morbilidad, siendo causa de insuficiencia renal terminal en muchos de estos pacientes. La Nefropatía por IgA representa la etiología más común en la población general y raramente se asocia con LESJ. **Caso clínico:** adolescente femenina con LESJ en quien se diagnosticó nefritis no lúpica (nefropatía por IgA). **Conclusiones:** El diagnóstico anatomopatológico es clave para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento.

Palabras clave: Nefropatía IgA, depósitos de IgA, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

Introduction: Juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) is a multisystem autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies and the frequent development of immune complex-mediated glomerulonephritis. Lupus nephritis is a frequent and serious complication of JSLE, has a high associated morbidity rate, and is the cause of end-stage renal failure in many of these patients. IgA Nephropathy represents the most common etiology in the general population and is rarely associated with JSLE. **Clinical case:** a female adolescent with JSLE who was diagnosed with non-lupus nephritis (IgA nephropathy). **Conclusions:** The anatomopathological diagnosis is key to establish the prognosis and plan the treatment.

Keywords: IgA nephropathy, IgA deposits, systemic lupus erythematosus.

Correspondencia: Zoilo Morel **Correo:** zoiloma@hotmail.com

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés que declarar.

Financiación: Este trabajo no recibió financiamiento alguno.

Recibido: 4/02/2023 **Aceptado:** 18/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.50012023010>

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico juvenil (LESJ) es una enfermedad autoinmunitaria, multisistémica y episódica, caracterizada por la inflamación vascular generalizada y del tejido conectivo, y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), especialmente los anticuerpos anti-DNA de doble cadena^(1,2). El LESJ puede aparecer a cualquier edad pediátrica, con un pico de incidencia a los 12,6 años, siendo infrecuente en pre-escolares. La afectación renal se presenta en el 60-90 % de los pacientes, determinando su pronóstico⁽²⁻⁴⁾. En su patogenia intervienen factores ambientales, genéticos y mecanismos inmunológicos en los que participan diferentes elementos del sistema inmune, como las inmunoglobulinas, linfocitos, neutrófilos, citocinas, sistema del complemento, entre otros^(2,5). La nefritis lúpica se debe clasificar según los datos de la biopsia renal, y es clave para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. La clasificación vigente es la propuesta de forma conjunta por la ISN/RPS (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society) en 2003⁽⁶⁾.

La Vasculitis por IgA (anteriormente denominada Púrpura de Henoch-Schonlein) representa la etiología más común de vasculitis sistémica en la población infantil y raramente se asocia con LES⁽⁷⁾. En un estudio de Glomerulopatías en el Paraguay, se reportaron 1072 biopsias renales, con 1072 (75.5%) glomerulopatías y, a diferencia de la mayoría de los países, se observó un predominio de glomerulonefritis secundarias (GNS) (57.3%), de las cuales 85.9% fueron nefritis lúpica (NL), y entre las glomerulonefritis primarias (GNP), la Nefropatía por IgA (NIgA) fue rara (1.9%)⁽⁸⁾. La NIgA o enfermedad de Berger es la enfermedad glomerular más común del mundo, siendo una de las principales causas de la enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia renal aguda (IRA)⁽⁹⁾. La afectación renal es lentamente progresiva, con 25 a 30 % de cualquier cohorte desarrollando ERC terminal dentro de los 20 a 25 años de su presentación. Su etiología actualmente es desconocida, aunque estudios recientes han mostrado el papel de la IgA1 deficiente en galactosa (Gd-IgA1) en la patogénesis, e incluso se plantea su utilización como biomarcador de la enfermedad⁽⁹⁾.

Presentamos el caso de una adolescente con LESJ, en quien se diagnosticó Nefropatía por IgA.

CASO CLÍNICO

Femenino de 15 años de edad, con antecedente previo de litiasis renal e infección urinaria, que consultó por fiebre intermitente, de aproximadamente 2 meses de evolución, dolor articular intermitente de 2 meses de evolución, en pequeñas y grandes articulaciones, y pérdida de peso de aproximadamente 10kg desde el inicio del cuadro, diagnosticándose LES a la edad de 13 años, manifestado por artritis, poliserositis, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia, ANA positivo 1:320 patrón moteado fino, Anti-DNAc positivo, c3 y c4 bajos, sin Nefritis Lúpica (orina simple con hematuria microscópica, Proteinuria al debut de 396mg/24hs, perfil renal normal), que se trató con corticoides, azatioprina, e hidroxiquina. Tras hematuria microscópica persistente, se realiza seguimiento, y se hace diagnóstico de hipercalciuria, por lo cual se inició tratamiento con dieta para hipercalciuria, citrato de potasio e hidroclorotiazida, con mala adherencia a la dieta e ingesta de medicación de forma irregular. Requirió incluso litotripsia extracorpórea. Ante persistencia de hematuria microscópica, y marcadores inmunológicos positivos (complementos bajos), a los 18 meses del diagnóstico de LES se decidió realizar biopsia renal que concluye Nefropatía por IgA. Estudios de laboratorios (Ver tabla 1). Ecografía abdominal: riñón derecho 105 x 38 mm, riñón izquierdo 112 x 42 mm, ambos riñones con bordes regulares, parénquima homogéneo, buena diferenciación corticomedular, en seno renal derecho se observa imagen ecogénica de 7.2 mm, que proyecta sombra sónica posterior, con leve dilatación del sistema pielocalicial. Cristaluria: cristales de weddellita al almacenamiento a 4°C. Ecocardiografía: derrame pericárdico posterior, anterior y apical leve, sin repercusión hemodinámica, buena contractilidad miocárdica, presión pulmonar normal, con una fracción de eyección del 76%. Rx de tórax normal.

Hallazgos en la Biopsia renal: Macroscopía: se reciben 2 fragmentos de tejidos Beiges, firmes, que miden 1,3 y 0.8 cms de longitud respectivamente por 1 mm de espesor. Se incluyen íntegros para su estudio histopatológico. **Microscopía óptica:**

Parénquima renal corticomedular y medular en los que se ven hasta 10 glomérulos por corte, 1 de ellos se halla sólo parcialmente incluido en la muestra y otro tiene marcada retracción del penacho glomerular, ambos subcapsulares. Los restantes se hallan relativamente bien conservados, excepto por una discreta expansión mesangial segmentaria, que se acompaña de aumento leve de la celularidad mesangial. La pared capilar glomerular se halla ópticamente conservada, con luces abiertas y no ocupadas. Ausencia de semilunas y /o lesiones necrotizantes. No se ve esclerosis segmentaria. Los túbulos están atróficos en 3 áreas pequeñas, mientras que los demás tienen tumefacción turbia. Intersticio sin infiltrado inflamatorio con escasos focos de fibrosis leve. Vasos sanguíneos sin alteraciones significativas. Las coloraciones de PAS, Tricrómico de Masson y la técnica de Jones confirman éstos hallazgos. Diagnóstico: aspecto morfológico de

Glomerulonefritis proliferativa mesangial leve. **Inmunofluorescencia:** Técnica: Se realizan cortes en el criostato de un fragmento cilíndrico de tejido correspondiente a PBR que se incuban con sueros antihumanos marcados con isocianato de fluoresceína contra IgG, IgM, IgA, C3, C1q y fibrinógeno. Microscopía: Imágenes positivas de moderada intensidad ++ de IgA en mesangio, globales y difusas y paramesangial, granular. Las demás inmunoglobulinas, complementos y fibrinógenos resultaron negativos. Los hallazgos morfológicos sumados a los de la Inmunofluorescencia son los de una Nefropatía por IgA clase II⁽¹⁰⁾. Nuestra paciente fue tratada con prednisona 60mg, con descenso progresivo, azatioprina, hidroxyclorequina, omega 3, IECA y citrato de potasio, con buena evolución, mejor adherencia al tratamiento, con controles del sedimento urinario con hematuria negativa.

Tabla 1. Datos de laboratorio.

Evolución en meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Hemoglobina	15	13.9	15	14.2	13.4	13
Hematocrito	45	42	43	43	41	37.9
G. Blancos	12240	6140	9820	6830	4830	9560
Neutrófilos	76%	64%	58%	56%	56%	65%
Linfocitos	18 %	29%	12%	36%	35%	29%
Plaquetas	278000	370000	425000	284000	251000	293000
Urea	35	28	34	30	34	31
Creatinina	0.58	0.56	0.78	0.78	0,51	0.76
P. totales	7 g/dl	7.2	7.2	7.0	7.0	6,9
Albumina	3.5 g/dl	4.2	4.2	4.8	4.4	4,8
Colesterol Total	191	143	171	175	150	149
Triglicéridos	195	120	157	127	93	120
Calcio	10.4	9.9	11		11.9	10.4
C3	174	112	134	82	75.4	82
C4	42.3	12.1	27.2	13.3	15	13,3
Coombs directo	Positivo	Negativo		Negativo		Negativo
Anti DNA		Positivo	negativo	Débil positivo	Débil positivo	Débil positivo
ANA		1:320	1:160	1:160	1:160	1:640
Orina Simple						
Leucocitos	8-12/c	6-7/c	8-10/c	12-14/c	4-6/c	10-15/c
Hematis	10-20/c	abundantes	5-20/c	38-40/c	25- 30/c	4-5/c
Proteinuria de 24 hs	180 mg	72 mg	180 mg	100 mg	80 mg	80 mg
Calciuria	5.7 mg/kp/d		3 mg/kp/d	2,4 mg/kp/d	5.3 mg/kp/d	5 mg/kp/d

DISCUSIÓN

El LESJ es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica, compleja, que resulta de la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos. En los niños, la forma de presentación, la evolución clínica y los hallazgos inmunológicos se diferencian de los adultos, tanto en su presentación clínica como en las comorbilidades⁽¹⁻⁵⁾. En el 60-90% de pacientes con LESJ la afectación renal no sólo representa la primera manifestación de la enfermedad, sino que también determina el pronóstico de los mismos⁽⁴⁾.

La frecuencia de la Nefropatía por IgA en la edad pediátrica no es bien conocida, ya que depende en buena medida de la aceptación para practicar biopsia renal en casos de hematuria aislada. Predomina en la segunda a tercera década de la vida, siendo la más común en asiáticos o caucásicos y rara en la población negra⁽⁹⁾. En Paraguay, en un estudio realizado por Kasamatsu et al.⁽⁸⁾, entre las glomerulopatías primarias, la nefropatía por IgA se presentó sólo en el 1,9%. El diagnóstico se realiza con la biopsia renal; sólo mediante inmunofluorescencia se puede demostrar la especificidad de los depósitos granulares de IgA de distribución irregular en todos los glomerulos y este patrón predomina sobre el depósito de otras inmunoglobulinas⁽⁹⁾.

Existen casos reportados de asociación entre LESJ y NIgA, aunque en su mayoría en adultos⁽¹¹⁻¹⁵⁾, reportándose un caso interesante de Lupus monogénico y NIgA en una adolescente de 15 años⁽¹⁶⁾. En GWAS, se describen los loci que demuestran asociación entre LES e NIgA: CFH, HLA-DRA, HLA-DRB1, PDK, BLK, UBE2L3 y MTMR3⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

En este caso, la paciente presentó criterios para LESJ a la edad de 13 años, manifestados por artritis, poliserositis, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia, ANA positivo, Anti-DNA positivo, c3 y c4 bajos. Ante persistencia de hematuria microscópica y marcadores inmunológicos de LES se decidió realizar biopsia renal, cuyo resultado fue compatible con NIgA.

El diagnóstico anatomopatológico es clave para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. El hallazgo histopatológico puede ser variado y

complejo con afectación glomerular, túbulo-intersticial y vascular. Los hallazgos de la biopsia renal de la paciente, tanto de la microscopía óptica, como la inmunofluorescencia se correlacionaron con nefropatía por IgA⁽⁹⁾.

Por otra parte, es importante diferenciar ambas patologías, especialmente en el caso de no contar con la biopsia renal. Yuan et al.⁽²⁰⁾, hallaron que los sedimentos urinarios de la nefritis lúpica y la NIgA diferían en muchos aspectos, y la leucocituria podría reflejar la actividad de la enfermedad y el pronóstico, especialmente en la nefritis lúpica proliferativa endocapilar. Szymczak et al.⁽²¹⁾, demostraron niveles de anticuerpos anti-receptor de Angiotensina II tipo 1 (anti-AT1R) superiores en nefritis lúpica, comparados a NIgA. Finalmente, la biopsia es perentoria para el diagnóstico diferencial y así poder valorar el tratamiento adecuado. En la nefritis lúpica es necesaria la inmunosupresión, especialmente en estadios más avanzados⁽²⁻⁴⁾. En pacientes con NIgA y proteinuria persistente o empeoramiento de la función renal a pesar del tratamiento de apoyo, se han publicado varios tratamientos inmunosupresores, y las guías KDIGO (por las siglas en inglés: Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomiendan el uso de corticoesteroides combinados con ciclofosfamida para aquellos con función renal en rápido deterioro⁽⁹⁾.

Según las prácticas de varias escuelas, la biopsia renal en un paciente con LES se limita a ciertos criterios como características del sedimento urinario o niveles elevados de proteinuria. Así también la evolución lenta de la NIgA presentando como único hallazgo laboratorial hematuria microscópica, que puede atribuirse a otra causa, como en este caso, a la hipercalcituria en una paciente con tratamiento crónico con esteroides.

Por tanto, resulta importante realizar la biopsia renal en este tipo de pacientes, para estadificar la nefritis lúpica, o diagnosticar la coexistencia de otras nefritis no lúpicas, ya que de ello depende el pronóstico y el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Chang LS, Huang PY, Kuo HC, Tu YK, Tseng PT, Liang CS, et al. Diagnostic accuracy of the American College of Rheumatology-1997, the Systemic Lupus International Collaborating Clinics-2012, and the European League Against Rheumatism-2019 criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022; 21(9):103144. doi: 10.1016/j.autrev.2022
2. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. *Curr Rheumatol Rep.* 2021; 23(3):20. doi: 10.1007/s11926-021-00985-0
3. Ferreira JCOA, Trindade VC, Espada G, Morel Z, Bonfá E, Magalhães CS, et al. Epidemiology and management practices for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a survey in Latin America. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(12):3299-3307. doi: 10.1007/s10067-018-4254-4
4. Oni L, Wright RD, Marks S, Beresford MW, Tullus K. Kidney outcomes for children with lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36(6):1377-1385. doi: 10.1007/s00467-020-04686-1
5. Qi YY, Zhou XJ, Zhang H. Autophagy and immunological aberrations in systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol.* 2019; 49(4):523-533. doi: 10.1002/eji.201847679
6. Weening JJ, D'Agati VD. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241-50.
7. Murata C, Rodríguez-Lozano AL, Hernández-Huirache HG, Martínez-Pérez M, Rincón-Arenas LA, Jiménez-Polvo EN, et al. IgA vasculitis (Henoch - Schönlein Purpura) as the first manifestation of juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Case-control study and systematic review. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1):461. doi: 10.1186/s12887-019-1829-4
8. Kasamatsu E, Nunes V MC, Morán M, Centurión M, Campos de Alvarenga S. Glomerulopatías en el Paraguay. Reporte del Registro de Biopsias Renales en 1072 casos. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* [Internet]. 2005 Dec [cited 2020 Jan. 09]; 3(1):51-57. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282005000100013&lng=en.
9. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci.* 2021; 361(2):176-194. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003
10. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017; 91(5):1014-1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
11. da Silva LS, Almeida BL, de Melo AK, de Brito DC, Braz AS, Freire EA. IgA nephropathy in systemic lupus erythematosus patients: case report and literature review. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016; 56(3):270-3. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2014.10.011
12. Hongyan L, Yi Z, Bao D, Yuewu L, Juan M. A study on clinical and pathologic features in lupus nephritis with mainly IgA deposits and a literature review. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013:289316. doi: 10.1155/2013/289316
13. Kobak S, Hudaverd? O, Keser G, Oksel F. Coexistence of systemic lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis and IgA nephropathy in the same patient. *Mod Rheumatol.* 2011; 21(1):89-91. doi: 10.1007/s10165-010-0345-z
14. Horino T, Takao T, Terada Y. IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010; 19(5):650-4. doi: 10.1177/0961203309349384
15. Patel AM, Karam LAR, Rojas SCF, Redfearn WE, Truong LD, Gonzalez JM. Rapidly Progressive Glomerulonephritis Secondary to IgA Nephropathy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Case Rep Nephrol.* 2019; 2019:8354823. doi: 10.1155/2019/8354823
16. Sait H, Gangadharan H, Gupta A, Aggarwal A, Jain M, Phadke SR. Monogenic Lupus with IgA Nephropathy Caused by Spondyloenchondrodysplasia with Immune Dysregulation. *Indian J Pediatr.* 2021; 88(8):819-823. doi: 10.1007/s12098-020-03636-x
17. Zhou XJ, Cheng FJ, Zhu L, Lv JC, Qi YY, Hou P, et al. Association of systemic lupus erythematosus susceptibility genes with IgA nephropathy in a Chinese cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(4):788-97. doi: 10.2215/CJN.01860213
18. Zhang YM, Zhou XJ, Wang YN, Liu XZ, Wang YF, Lau YL, et al. Shared genetic study gives insights into the shared and distinct pathogenic immunity components of IgA nephropathy and SLE. *Mol Genet Genomics.* 2021; 296(4):1017-1026. doi: 10.1007/s00438-021-01798-7
19. Zhou XJ, Nath SK, Qi YY, Cheng FJ, Yang HZ, Zhang Y, et al. Brief Report: identification of MTMR3 as a novel susceptibility gene for lupus nephritis in northern Han Chinese by shared-gene analysis with IgA nephropathy. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(10):2842-8. doi: 10.1002/art.38749

20. Yuan M, Tan Y, Li J, Yu X, Zhang H, Zhao M. Urinary sediments could differentiate endocapillary proliferative lupus nephritis and endocapillary proliferative IgA nephropathy. *Int Immunopharmacol.* 2021; 90:107122. doi:10.1016/j.intimp.2020.107122
21. Szymczak M, Heidecke H, ?abi?ska M, Rukasz D, Wi?nicki K, Tukiendorf A, et al. Angiotensin II Type 1 Receptor Antibodies Are Higher in Lupus Nephritis and Vasculitis than Other Glomerulonephritis Patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2022; 70(1):23. doi:10.1007/s00005-022-00660-x