

Glomerulopatía membranosa secundaria a infección por Citomegalovirus. Reporte de un caso.

Membranous Nephropathy secondary to Cytomegalovirus infection. A case report.

Reyner Loza-Munarriz¹, María Enriquez¹, Fernando Apaza¹, Nancy Mayo², Juan Miyahira³

RESUMEN

Las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en niños son la nefropatía de cambios mínimos y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria; las formas secundarias son poco frecuentes. Se presenta el caso de un niño de 5 años y 7 meses de edad, con síndrome nefrótico resistente a corticoides, en quién la biopsia renal mostró nefropatía membranosa con cambios citopáticos focales en las células tubulares, compatibles con citomegalovirus. La inmunofluorescencia mostró depósitos de IgM y C₃ en el mesangio. La proteinuria remitió con la terapia con ganciclovir intravenoso, valganciclovir vía oral y ciclofosfamida vía oral.

PALABRAS CLAVE: Síndrome nefrótico, niño, ccitomegalovirus, glomerulonefritis membranosa. (**Fuente:** DeCS BIREME)

SUMMARY

The most frequent causes of nephrotic syndrome in children are minimal change glomerulopathy and focal-segmental glomerulosclerosis, secondary forms are less frequent. We present the case of 5-year and 7-month boy with nephrotic syndrome resistant to steroids in whom the renal biopsy showed membranous glomerulonephritis with focal cythopatic changes in the tubular cells compatible with cytomegalovirus infection. Immunofluorescence showed mesangial deposits of IgM and C₃. Proteinuria remitted with intravenous ganciclovir therapy followed by oral valganciclovir and cyclophosphamide.

KEYWORDS: Nephrotic syndrome, child, cytomegalovirus, membranous glomerulonephritis. (**Source:** MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico clásico en niños, es una entidad nosológica que se presenta entre los 2 y 6 años de edad. Las formas de síndrome nefrótico de aparición precoz son calificadas como congénitas cuando se inician en los tres primeros meses de vida e infantiles, si lo hacen antes del año. Estas formas constituyen grupos heterogéneos de distinta etiología,

patrones histológicos, evolución y pronóstico (1).

El síndrome nefrótico en los niños es primario o idiopático (SNI) en el 90% de los casos y secundario a infecciones o asociados a síndromes malformativos en el 10% restante. Los tipos histológicos más frecuentes en el SNI en este grupo son: cambios mínimos en 75%, Glomeruloesclerosis Focal y segmentaria (GEFS) 15%, Glomerulonefritis membranosa (GMN) 5%, y

¹ Departamento de Pediatría, Unidad de Nefrología pediátrica, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Departamento de Patología. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú

³ Departamento de Medicina, Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Glomerulonefritis proliferativa mesangial (GMP) en el 5% (2).

La glomerulopatía membranosa es muy rara en la infancia, con una incidencia de 2 por 100,000 por año. El estudio internacional de la enfermedad renal en niños (ISKDC) reportó glomerulopatía membranosa en el 1,5% de los casos (3).

La glomerulopatía membranosa puede ser idiopática o secundaria, las formas secundarias pueden ser más frecuentes en niños que en adultos y las principales causas están relacionadas a infecciones como hepatitis B, malaria, sífilis, lepra, quiste hidatídico y enfermedades autoinmunes.

Reportamos un niño con síndrome nefrótico por glomerulopatía membranosa asociada a infección por citomegalovirus (CMV), que sería el primer caso descrito en el Perú.

Caso clínico

Niño de 5 años y 7 meses, natural de Cuzco y procedente de Madre de Dios, sin antecedentes de importancia, quien presentó edema generalizado y disminución del flujo urinario, asociado a una infección respiratoria alta, motivo por el cual acudió a un hospital de su localidad donde le encontraron proteinuria masiva en 161mg/m²/h (>40 mg/m²/h), urea 144 mg/dl e hipoalbuminemia 1,69 g/dl, haciéndose el diagnóstico de síndrome nefrótico. Le iniciaron tratamiento con prednisona 25 mg/diario, enalapril 5 mg/día, albumina humana intravenosa y furosemida postinfusión de albúmina; luego de 38 días de tratamiento, al no observar respuesta fue derivado a nuestro hospital.

El examen al ingreso mostró presión arterial 110/70 mm Hg, niño despierto, piel pálida, edema generalizado, abdomen distendido, signo de oleada

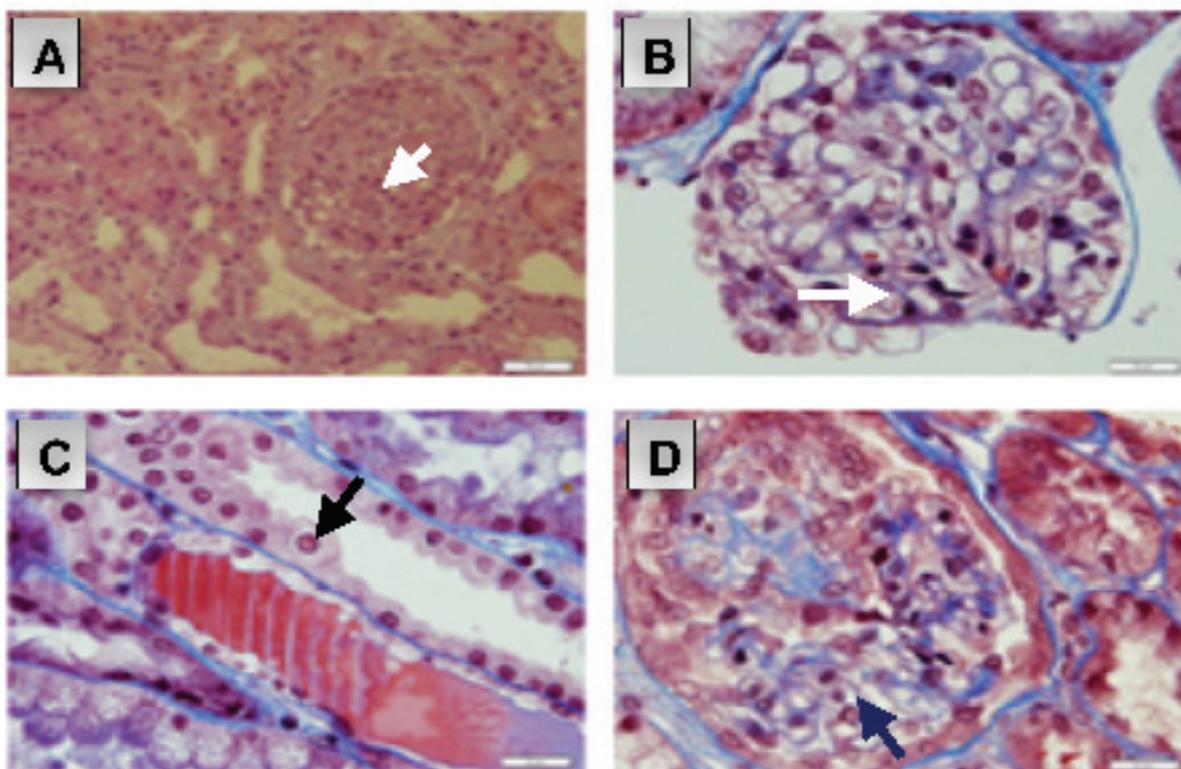


Figura 1. A: Glomérulo muestra media luna celular. B: Algunas membranas muestran desdoblamiento con vacuolas intramembranasas y otras ubicadas a nivel subepitelial. C: A nivel de túbulos se observa leve descamación celular. Algunos histiocitos espumosos y focalmente se observan cambios citopáticos. D: glomérulo muestra volumen incrementado, membranas rígidas, engrosamiento focal de las membranas, no se observan depósitos.

(+), y edema marcado de bolsas escrotales. Los exámenes de laboratorio mostraron: creatinina 0,3 mg/dl, albúmina 1,4 g/dl, proteinuria 619 mg/m²/h, colesterol 578 mg/dl, hematocrito 44%, hemoglobina 14,6 gr/dl, TGO 21 U/L, TGP 12 U/L, y el examen de orina, proteínas +, glucosa (-), hematíes 50 por campo, leucocitos más de 100 por campo.

Se inició tratamiento con prednisona 60 mg/m²/día durante 3 semanas, sin respuesta, por lo que se decidió realizar la biopsia renal.

La biopsia mostró cambios citopáticos, glomérulos aumentados de volumen, membranas rígidas, engrosamiento focal de las membranas, algunas con desdoblamiento con vacuolas intra-membranas y otras vacuolas ubicadas a nivel sub-epitelial. A nivel de los túbulos se observó leve descamación celular, algunos histiocitos espumosos y cambios citopáticos focales; el intersticio no presentaba alteraciones significativas (Figura 1). En la inmunofluorescencia se encontró depósitos granulares de IgM en segmentos del mesangio en 4/6 glomérulos, depósitos granulares de C₃ (1+) en segmentos del mesangio ; y no se encontraron depósitos de IgG e IgA .

Estos hallazgos fueron interpretados compatibles con una glomerulonefritis proliferativa extracelular con cambios citopáticos secundarios a infección viral

o intoxicación por metales pesados. La serología para virus fue positiva para CMV (IgG e IgM); la carga viral (PCR) de CMV en suero fue 2,250 copias/ml, y la serología para Herpes, Epstein Barr y Varicela-Zoster, y Toxoplasma, fueron negativos. El dosaje de C₃ fue 66,7 mg/dl (VN: 90-180 mg/dl), anticuerpos antinucleares negativos; HBsAg, anticuerpos anti-VHC y VIH fueron negativos.

Se realizó terapia de pulso con metilprednisolona 30 mg/kg IV, en tres sesiones y se inició ganciclovir IV 10 mg/kg/día durante 5 semanas y luego valganciclovir 15 mg/kg/d VO por 22 semanas. Concomitantemente, se inició ciclofosfamida 50 mg/diario VO, losartán 25 mg/día, ácido acetilsalicílico 125 mg/día, atorvastatina 10mg/día.

La respuesta clínica fue progresiva, disminuyendo la proteinuria (< 40 mg/m²/h) (Gráfico 1) y normalización de los niveles de albúmina sérica a las once semanas de tratamiento; no hubo efectos secundarios de la medicación. La carga viral por PCR fue no detectable a las 19 semanas de terapia antiviral. El complemento C₃ se normalizó (92 mg/dl), así como los niveles de urea y creatinina sérica (Gráfico 2).

Luego de 27 semanas de concluido el tratamiento antiviral el paciente se encuentra asintomático, sin recidiva de su enfermedad.

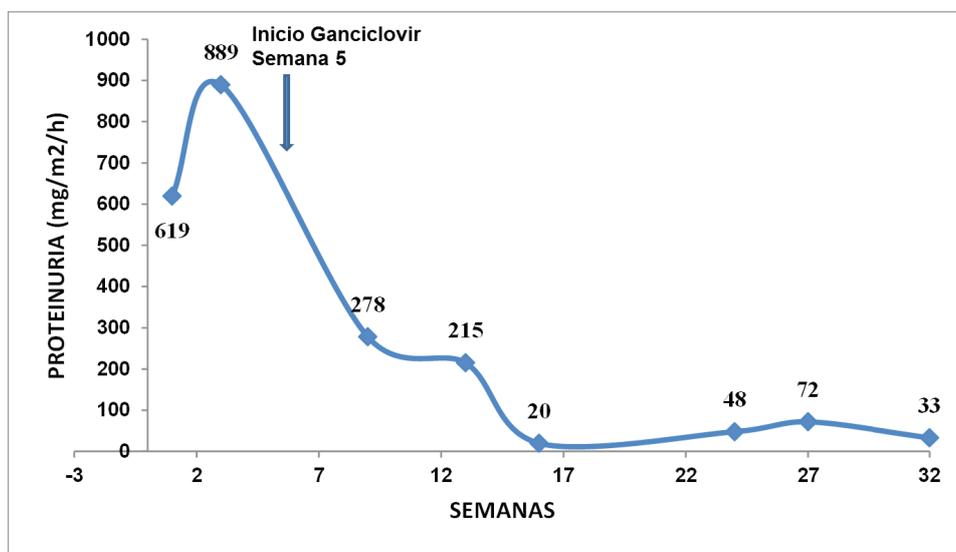


Gráfico 1. Evolución de la proteinuria.

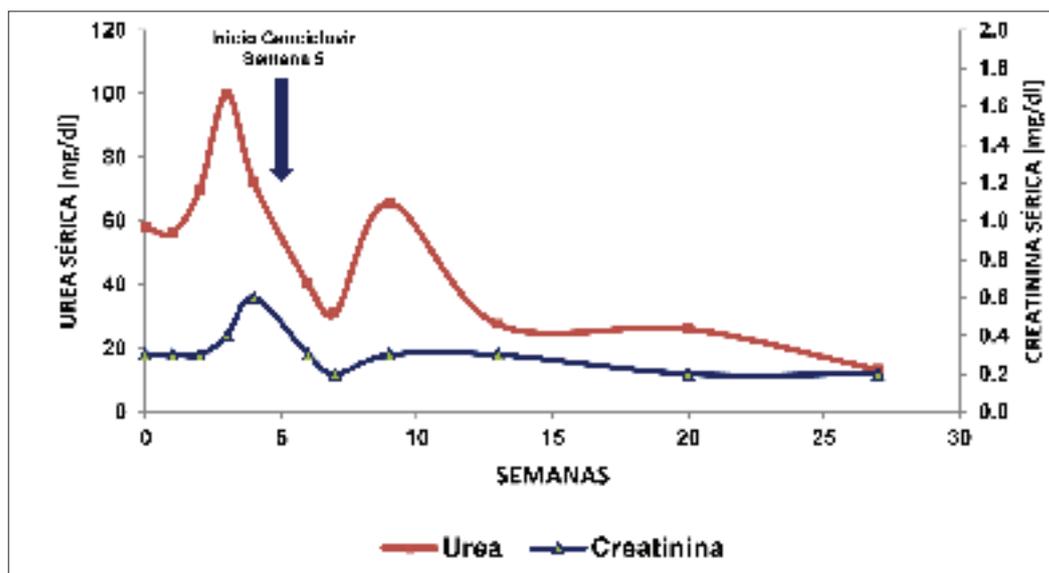


Gráfico 2. Evolución de la urea y creatinina séricas desde su hospitalización.

DISCUSIÓN

El síndrome nefrótico por CMV es infrecuente y se diferencia claramente del síndrome nefrótico clásico (1). Con excepción de los pacientes receptores de trasplante renal, la infección por CMV se asocia raramente con afección renal. Dentro del síndrome nefrótico congénito o infantil, la infección por CMV constituye un grupo etiológico definido y aunque los casos descritos son escasos (3,4,5,6,7), su importancia radica en la posibilidad de un tratamiento etiológico curativo.

La biopsia renal usualmente se realiza cuando hay resistencia a esteroides, como lo describe M. Goodem en su estudio (8).

Los hallazgos histopatológicos en el síndrome nefrótico asociado a infección por CMV muestran incremento de la matriz mesangial con hiper celularidad y sin afectación de membrana basal (3); en nuestro paciente, hubo compromiso focal de la membrana con engrosamiento y presencia de vacuolas y depósitos en mesangio de IgM y C₃, lo que hizo sospechar que no se trataba de una nefropatía membranosa primaria, confirmándose el diagnóstico por el incremento de los niveles séricos de IgM para CMV y carga viral por PCR (9).

El tratamiento con ganciclovir constituye la terapia específica de elección (10), a pesar que se describen

algunos casos con resultados dispares y efectos secundarios importantes (5). En nuestro caso, indujo la resolución permanente del cuadro sin presentarse efectos secundarios durante su administración. El uso de valganciclovir está descrito como profilaxis y para tratamiento de CMV en niños pos trasplantados (11,12). Por todo lo comentado, y lo infrecuente de esta etiología sería necesario tenerla en cuenta en los pacientes con síndrome nefrótico corticoreistente.

Correspondencia:

Dr. Reyner Loza Munarriz.
Servicio de Nefrología, Departamento de Pediatría.
Hospital Nacional Cayetano Heredia.
Av Honorio Delgado s/n.
San Martín de Porras. Lima Perú.
correo electrónico: reyner.loza@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Holmberg C, Jalanko H, Tryggvason K, Rapola J. Congenital nephrotic syndrome. En: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. *Pediatric Nephrology*, 4ª ed. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 765-777.
- Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of childhood: classification and clinic pathologic study of 406 cases. *Pathol Annu*. 1971; 6:471.
- International Study of Kidney Disease in Children.

- Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978; 13(2):159-65.
4. Giani M, Edefonti A, Damiani B, et al. Nephrotic syndrome in a mother and her infant: relationship with cytomegalovirus infection. *Pediatric Nephrology.* 1996; 10: 73-75.
 5. Batsky DL, Roy S, Gaber LW. Congenital nephrosis and neonatal cytomegalovirus infection: a clinical association. *Pediatric Nephrology.* 1993; 7: 741-743.
 6. Evans DGR, Lyon AJ. Fatal congenital cytomegalovirus infection acquired by an intra-uterine transfusion. *Eur J Pediatr.* 1991; 150: 780-782.
 7. Dandge VP, Dharnidharka VR, Dalwai W, Kandalkar BN, Agrawal M, Phatak AM. Congenital mesangioproliferative nephrotic syndrome associated with cytomegalovirus infection. *Indian Pediatr.* 1993; 30: 665-667.
 8. Beneck D, Greco MA, Feiner HD. Glomerulonephritis in congenital cytomegalic inclusion disease. *Hum Pathol.* 1986; 17: 1054-1059.
 9. Gooden M, Miller M, Shah D, Soyibo AK, Williams J, Barton EN. Clinic pathological features of atypical nephrotic Syndrome in Jamaican children. *West Indian Med J.* 2010; 59(3): 320.
 10. Rahman H, Begum A, Jahan S, Muinuddin G, Hossain MM. El síndrome nefrótico congénito, una presentación poco común de la infección por citomegalovirus. *Mymensingh Med J.* 2008; 17 (2):210-3.
 11. Berbel O, Vera-Sempere F, Córdoba J, Zamora I, Simón J. Síndrome nefrótico infantil por citomegalovirus. *Nefrología.* 2003; 23(5): 451-453.
 12. Paya C, Humar A, Domínguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004; 4:611-620.
 13. Besbas N, Bayrakci US, Kale G, et al. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(5):740-2.

Recibido: 09/08/12 Aceptado para publicación: 03/12/12
