

# Nefropatía por inmunoglobulina M: características histopatológicas y clínicas. Serie de casos

*Immunoglobulin M nephropathy: histopathological and clinical characteristics. Case series*

Dra. Luciana Meni Battaglia<sup>a</sup>, Dr. Alejandro Balestracci<sup>a</sup>, Dr. Ismael Toledo<sup>a</sup>, Dra. Sandra M. Martin<sup>a</sup>, Dra. Claudia M. Careaga<sup>a</sup>, Dra. María C. Gogorza<sup>a</sup>, Dr. Alvarado Caupolican<sup>a</sup> y Dr. Gabriel Cao<sup>b</sup>

## RESUMEN

La nefropatía por inmunoglobulina M (NIgM) es una glomerulopatía idiopática caracterizada por depósitos mesangiales globales y difusos de IgM. Se realizó un estudio retrospectivo de las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con NIgM atendidos en nuestro servicio. De 241 biopsias renales, 21 correspondieron a NIgM (8,7 %). Se incluyeron 18 pacientes (14 de sexo femenino, mediana de edad: 3,08 años). Se excluyó a 1 paciente por enfermedad sistémica asociada y a 2 por seguimiento menor a 1 año. Catorce pacientes se manifestaron con síndrome nefrótico (SN) y 4 con proteinuria aislada o asociada a hematuria. En la microscopía óptica, 13 presentaron hiperplasia mesangial, y 5 esclerosis focal y segmentaria. De los pacientes con SN, 7 fueron corticorresistentes, 4 corticodependientes y 3 presentaban recaídas frecuentes. Todos los pacientes con SN y 1 con proteinuria-hematuria recibieron inmunosupresores; los 18 pacientes recibieron, además, antiproteínúricos. Luego de 5,2 años (2-17,5) de seguimiento, 6 pacientes evolucionaron a enfermedad renal crónica.

**Palabras clave:** enfermedades renales, inmunoglobulina M, mesangioglomerular, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, síndrome nefrótico.

## ABSTRACT

Immunoglobulin M nephropathy (IgMN) is an idiopathic glomerulopathy characterized by diffuse global mesangial deposits of IgM. We retrospectively studied the clinical and histopathological characteristics of the patients with IgMN seen in our service. Of 241 renal biopsies, 21 corresponded to IgMN (8.7 %). One patient was excluded due to associated systemic disease and 2 due to follow-up less than 1 year, 18 were included (14 girls, median age 3.08 years). Fourteen manifested with nephrotic syndrome (NS) and the remaining with proteinuria (isolated or associated with hematuria). On

light microscopy, 13 had hyperplasia with mesangial expansion and 5 had focal and segmental sclerosis. Of the patients with NS, 7 were steroid-resistant, 4 steroid-dependent, and 3 frequent relapsers. All patients with NS and 1 with proteinuria-hematuria received immunosuppressants; the 18 patients also received antiproteinuric drugs. After 5.2 years (2-17.5) of follow-up, 6 patients developed chronic kidney disease.

**Key words:** Kidney diseases, immunoglobulin M, glomerular mesangium, glomerulosclerosis focal segmental, nephrotic syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e335>

**Cómo citar:** Meni Battaglia L, Balestracci A, Toledo I, Martin SM, et al. Nefropatía por inmunoglobulina M: características histopatológicas y clínicas. Serie de casos. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):e335-e339.

## INTRODUCCIÓN

La nefropatía por inmunoglobulina M (NIgM) es una glomerulopatía idiopática caracterizada por depósitos mesangiales de IgM como Ig única o dominante, con distribución global y difusa en la inmunofluorescencia indirecta (IFI).<sup>1</sup> Si bien se ha demostrado experimentalmente que la IgM puede activar el sistema de complemento a nivel glomerular e inducir glomerulosclerosis, se desconoce su fisiopatología.<sup>2</sup> El hallazgo histológico más frecuente es la hiperplasia mesangial (HM) con hiper celularidad y expansión de la matriz extracelular; también pueden observarse desde cambios glomerulares mínimos a grados variables de esclerosis focal y segmentaria (EFS).<sup>1,3,4</sup> Aún es controversial si la NIgM puede considerarse como causa primaria de síndrome nefrótico (SN), mientras algunos investigadores han propuesto que podría representar un estado transicional entre la enfermedad de cambios mínimos (ECM) y la EFS, otros sostienen que es una entidad independiente que puede evolucionar a EFS.<sup>4,5</sup> Dada la baja frecuencia de esta patología en pediatría, nuestro objetivo fue describir las características clínicas e histopatológicas y la evolución de los pacientes con NIgM atendidos en nuestro servicio.

a. Unidad de Nefrología.

b. División Patología.

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## Correspondencia:

Dra. Luciana Meni Battaglia: [lucianamenibattaglia@gmail.com](mailto:lucianamenibattaglia@gmail.com)

Financiamiento: Ninguno

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar

Recibido: 18-8-2020

Aceptado: 26-1-2021

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

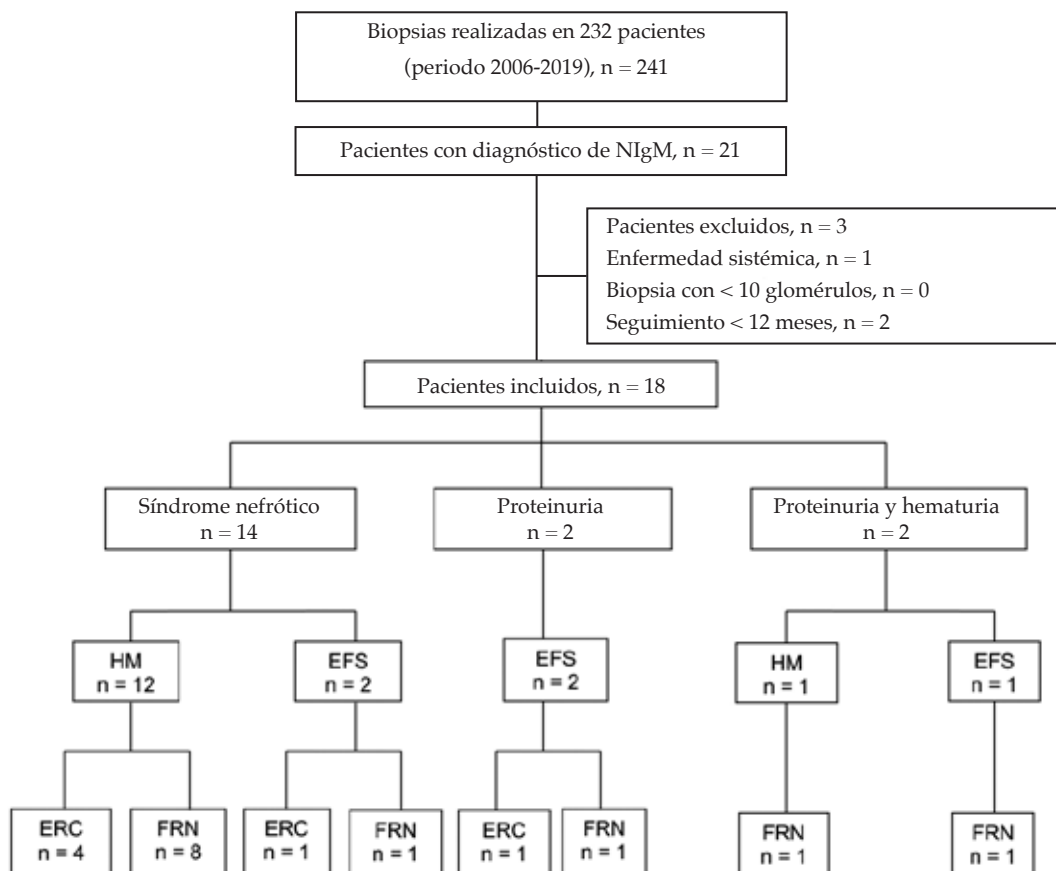
Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de NIgM atendidos entre 2006 y 2019. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad sistémica concomitante, biopsias con <10 glomérulos y seguimiento < 12 meses. Se recolectaron los datos demográficos e histológicos, las manifestaciones clínicas iniciales, el tratamiento y la evolución. Todas las biopsias fueron evaluadas por el mismo patólogo. Las muestras para microscopia óptica (MO) se tiñieron con hematoxilina-eosina, azul de metileno y metenamina plata y, para IFI, fueron procesadas según las indicaciones del fabricante.

### Definiciones

La NIgM se diagnosticó por la presencia en la IFI de depósitos mesangiales de IgM ( $\geq 2+$ ) como Ig única o predominante, con un patrón difuso,

global y granular; independientemente de los hallazgos de la MO.<sup>1</sup> Se consideró proteinuria fisiológica a la relación proteinuria/creatininuria < 0,2; proteinuria significativa >0,2 y proteinuria nefrótica >2.<sup>6</sup> Se definió como hematuria al hallazgo en orina de >5 glóbulos rojos por campo.<sup>6</sup> Se definió hipertensión arterial (HTA) a la presión registrada con esfigmomanómetro por encima del percentilo 95 según los valores de referencia.<sup>7</sup> Se consideró función renal normal al filtrado glomerular estimado (FGe) entre 90 y 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, según la fórmula de Schwartz, y enfermedad renal crónica (ERC) a la presencia de FGe <90 ml/ml/min/1,73m<sup>2</sup> y/o proteinuria anormal o HTA al final del seguimiento.<sup>6</sup> El SN se definió por la presencia de proteinuria nefrótica con albúmina plasmática  $\leq 2,5$  g/dl.<sup>6</sup> Se consideró remisión, recaída frecuente, corticodependencia y corticorresistencia según el consenso nacional sobre SN.<sup>6</sup>

FIGURA 1. Selección y evolución de pacientes con nefropatía por inmunoglobulina M



HM: hiperplasia mesangial, EFS: esclerosis focal y segmentaria, ERC: enfermedad renal crónica, FRN: función renal normal.

### Análisis estadístico

Las variables continuas carecieron de distribución normal y se expresan como mediana (intervalo). Las categóricas se informan según frecuencia de presentación y/o porcentaje, y se compararon con el test exacto de Fisher (nivel de significación  $p < 0,05$ ).

Se obtuvo aprobación del Comité de Ética para la realización del estudio.

## RESULTADOS

### Datos demográficos y presentación clínica inicial

Durante el período de estudio se realizaron 241 biopsias en 232 pacientes, y se identificó NIGM en 21 (8,7 %) de ellos. Dieciocho pacientes (14 de sexo femenino) reunieron los criterios de inclusión, 3 ya fueron descriptos (*Figura 1*).<sup>8</sup> Catorce debutaron con SN (1 tenía, además, disminución del FGe, 1 tenía HTA, y 2 ambas manifestaciones clínicas) en tanto que los 4 restantes se presentaron con proteinuria aislada ( $n = 2$ ) o asociada a hematuria ( $n = 2$ ). La edad al momento de la biopsia fue de 3,08 años (1,75-13,5).

### Hallazgos histológicos

En la MO el hallazgo más frecuente fue la HM ( $n = 13$ ) (*Figura 2*), en los restantes se observó EFS. En todas las biopsias se detectaron, por IFI, depósitos mesangiales difusos de IgM predominante con intensidad de ++/+++; 5 muestras tenían, además, depósitos de otras IgG, y 8 de C3. A dos de los 4 pacientes que

presentaron hematuria y proteinuria inicial se les realizó microscopia electrónica que demostró depósitos mesangiales electrón-denso.

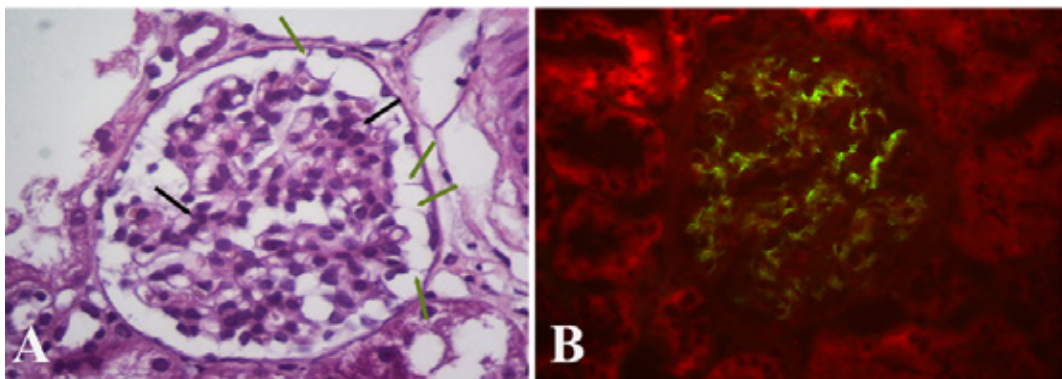
### Evolución clínica

El seguimiento fue de 5,2 años (2-17,5) desde el inicio de los síntomas. Los 14 pacientes que debutaron con SN recibieron meprednisona (2 mg/k/día durante 6 semanas + 1,5 mg/kg en días alternos durante 6 semanas). Siete fueron corticorresistentes, 4 corticodependientes y 3 presentaron recaídas frecuentes. Todos recibieron luego ciclofosfamida (dosis acumulada: 180 mg/kg) junto a antiproteinúricos (enalapril y/o losartán). Los que no respondieron a la ciclofosfamida ( $n = 7$ ) recibieron otros esquemas inmunosupresores (4 recibieron micofenolato mofetil, 2 clorambucilo, 2 levamisol y 1 ciclosporina).

Al momento del último control, 9 pacientes estaban en remisión completa. Del resto, 4 presentaban función renal normal (2 con proteinuria significativa y 2 masiva) y 1 tenía caída de FGe con proteinuria masiva. Por otro lado, de los pacientes que se presentaron inicialmente con hematuria y/o proteinuria ( $n = 4$ ), 3 recibieron tratamiento con antiproteinúricos con respuesta favorable, el restante desarrolló proteinuria masiva con caída de FGe sin respuesta a inmunosupresores y evolucionó a ERC terminal.

Todos los pacientes, incluyendo los 3 hipertensos al debut, se encontraban normotensos en el último control.

FIGURA 2. **A:** Imagen histológica representativa de un glomérulo con nefropatía por IgM, el cual presenta incremento global de la matriz y de la celularidad mesangial (flechas negras), coexistiendo adherencias capsulares laxas (flechas verdes) y daño podocítico (H-E, 400). **B:** imagen histológica de un glomérulo con depósitos mesangiales de IgM con un patrón difuso, global y granular (IF directa contrastada con azul de Evans, 400x)



Fuente: propia.

No hubo diferencias entre los pacientes que evolucionaron a ERC y los que no, en función de la manifestación inicial (5/14 SN versus 1/4 hematuria-proteinuria, respectivamente;  $p = 1,00$ ), del hallazgo histológico (2/5 EFS versus 4/13, respectivamente;  $p = 1,00$ ), de la presencia de otras Ig en la IFI (3/6 vs 2/12, respectivamente;  $p = 0,26$ ) ni de C3 (1/6 versus 7/12, respectivamente;  $p = 0,15$ ).

## DISCUSIÓN

La NIgM es una glomerulopatía que aún causa controversia, algunos autores sostienen que representa un estadio intermedio entre la ECM y la EFS en tanto que otros la consideran como una entidad independiente de etiología desconocida y con diferente pronóstico debido a la baja respuesta a corticoides.<sup>2,4,5</sup> Según nuestro conocimiento en este trabajo se describe la mayor serie pediátrica de NIgM de nuestro país. La misma representó el 8,7 % de las biopsias, porcentaje que se encuentra dentro de lo descripto (2-18,5 %).<sup>1,5</sup> Si bien esta prevalencia puede estar sesgada porque no se realiza biopsia a los pacientes corticosensibles que evolucionan favorablemente,<sup>6</sup> esta situación también ocurre en los demás centros nefrológicos. En acuerdo con la bibliografía, el hallazgo más frecuente en la MO fue la proliferación mesangial, que se observó en 13 pacientes; los restantes presentaron EFS.<sup>1,4</sup> Estudios previos comunicaron una prevalencia de este último patrón entre el 9 y el 62,5 % de los pacientes.<sup>3,9</sup> Es importante mencionar que, en la NIgM, la positividad para IgM mesangial es global, a diferencia del atrapamiento segmentario que puede encontrarse en la forma idiopática de EFS.<sup>1</sup> En nuestra serie no hubo casos de ECM, lo que podría deberse a que estos pacientes suelen ser corticosensibles y, en consecuencia, no se realiza biopsia.

La NIgM suele ser más frecuente en el sexo masculino, aunque otros autores, al igual que nosotros, encontraron mayor prevalencia en el femenino.<sup>10-12</sup> En pediatría, la forma de presentación clínica más frecuente es el SN, con casi el 90 % de los casos.<sup>3,11</sup> De manera coincidente, la mayoría de nuestros pacientes presentaron SN, mientras que los 4 restantes presentaron proteinuria significativa, en 2 casos asociada a hematuria. La presencia de HTA en la fase inicial de la enfermedad es infrecuente;<sup>1</sup> de manera similar, en nuestra serie solo ocurrió en 3 pacientes.

Aunque no existe consenso sobre el tratamiento de esta patología, los pacientes con SN suelen recibir corticoides.<sup>1,4</sup> La respuesta suele ser peor a la observada en pacientes con SN primario; en estudios que incluyeron niños y adultos, Singhai et al., observaron corticodependencia en el 75,4 % y corticorresistencia en el 19,7 %, <sup>13</sup> en tanto que en la serie de Myllymaki, la mitad eran corticodependientes y un tercio, corticorresistentes.<sup>3</sup> En nuestra experiencia, la mitad de los pacientes fueron corticorresistentes, 4 corticodependientes y 3 presentaron recaídas frecuentes. El fármaco de segunda línea que utilizamos en todos los casos fue la ciclofosfamida, que indujo remisión completa en 5 pacientes y parcial en uno. Previamente, se ha comunicado una tasa de respuesta a la ciclofosfamida oral del 50 %, <sup>1</sup> muy similar a la nuestra, aunque otros observaron una respuesta menor (18 %).<sup>14</sup> Aquellos que no respondieron a la ciclofosfamida recibieron distintos esquemas inmunosupresores de acuerdo al criterio del médico tratante. Es importante mencionar que todos los pacientes recibieron antiproteinúricos como renoprotectores. En el caso de los pacientes sin SN, se desconoce si el tratamiento esteroideo puede mejorar el pronóstico.<sup>3</sup> Cuatro de nuestros pacientes se presentaron con esta característica, 3 de ellos recibieron solo antiproteinúricos con buena respuesta a diferencia del restante, que desarrolló proteinuria masiva y evolucionó a ERC pese al tratamiento inmunosupresor y antiproteinúrico.

Al final del seguimiento, 6 de nuestros 18 pacientes tenían ERC. Estudios pediátricos demostraron una tasa de deterioro de la función renal del 15 % a 6 meses<sup>15</sup> y del 25,4 % luego de 1 a 14 años de seguimiento;<sup>5</sup> en tanto que un estudio que incluyó niños y adultos mostró una tasa del 36 % a 15 años.<sup>3</sup> Existe controversia acerca de la correlación clínica e histopatológica con la evolución;<sup>4</sup> si bien nosotros no encontramos correlación, esto pudo deberse al tamaño muestral. Como limitaciones de este estudio merecen mencionarse el número escaso de pacientes, la variabilidad de los esquemas de tratamiento y el tiempo de seguimiento relativamente corto.

En conclusión, en esta muestra, la NIgM correspondió al 8,7 % de las biopsias, se presentó con mayor frecuencia como SN y un tercio de los pacientes evolucionaron a ERC.

## REFERENCIAS

1. Mubarak M, Kazi JI. IgM nephropathy revisited. *Nephrourol Mon.* 2012; 4(4):603-8.
2. Strassheim D, Renner B, Panzer S, Fuquay R, et al. IgM contributes to glomerular injury in FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(3):393-406.
3. Myllymäki J, Saha H, Mustonen J, Helin H, et al. IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(2):343-50.
4. Brugnano R, Del Sordo R, Covarelli C, Gnappi E, et al. IgM nephropathy: is it closer to minimal change disease or to focal segmental glomerulosclerosis? *J Nephrol.* 2016; 29(4):479-86.
5. Zeis PM, Kavazarakis E, Nakopoulou L, Moustaki M, et al. Glomerulopathy with mesangial IgM deposits: long-term follow up of 64 children. *Pediatr Int.* 2001; 43(3):287-92.
6. Comité Nacional de Nefrología. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(3):277-84.
7. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016; 34(10):1887-920.
8. Careaga CM, Gogorza MC, Corti S, Alvarado C, et al. Nefropatía por Ig M. *Rev Pediatr Elizalde.* 2011; 2(1-2):40-3.
9. Mubarak M, Kazi JI, Shakeel S, Lanewala A, et al. Clinicopathologic characteristics and steroid response of IgM nephropathy in children presenting with idiopathic nephrotic syndrome. *APMIS.* 2011; 119(3):180-6.
10. Shakeel S, Mubarak M, Kazi JI, Lanewala A. The prevalence and clinicopathological profile of IgM nephropathy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome at a single centre in Pakistan. *J Clin Pathol.* 2012; 65(12):1072-6.
11. Vanikar AV, Kanodia KV, Patel RD, Suthar KS, et al. IgM nephropathy in India: a single centre experience. *Indian J Pediatr.* 2012; 79(8):1025-7.
12. Saha H, Mustonen J, Pasternack A, Helin H. Clinical follow-up of 54 patients with IgM-nephropathy. *Am J Nephrol.* 1989; 9(2):124-8.
13. Singhai AM, Vanikar AV, Goplani KR, Kanodia KV, et al. Immunoglobulin M nephropathy nephropathy in adults and adolescents in India: a single-center study of natural history. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54(1):3-6.
14. Swartz SJ, Eldin KW, Hicks MJ, Feig DI. Minimal change disease with IgM+ immunofluorescence: a subtype of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(6):1187-92.
15. Arias LF, Prada MC, Vélez-Echeverri C, Serna-Higueta LM, et al. Nefropatía IgM en niños: análisis clinicopatológico. *Nefrología.* 2013; 33(4):532-8.