



SESIÓN CLÍNICA

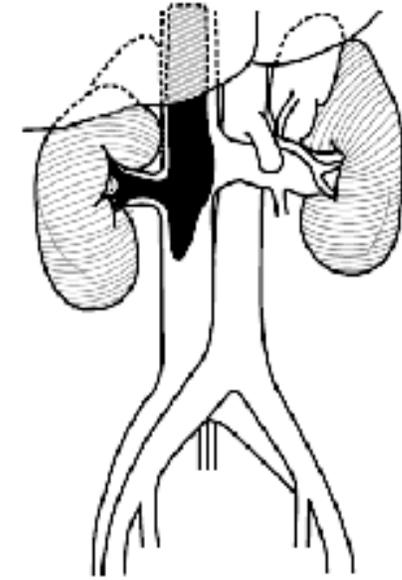
31 Agosto 2022

Clara Egea Hita R5 Medicina interna

Dra. Rosario García Médico adjunto Medicina interna



Varón, 56 años.
Trombosis de vena cava y renal.



Antecedentes personales:

- Sin alergias/intolerancias conocidas
- Trabaja como comercial
- FRCV: Ex fumador >40 paquetes/año. HTA de reciente diagnóstico en 2022. Dislipemia.
- Colonoscopia en 2019 por SOH + , con diagnóstico de hemorroides
- AF: cáncer de colon en padre y hermano
- Tratamiento actual: Torasemida 2.5, Hibor 10.000 UI, Atorvastatina, Hidroferol.

Historia actual:

- Derivado a consulta desde el servicio de Hematología para estudio de **trombosis de vena cava y renal**.
- Refiere **orina hematúrica** que se inició hace **más de 6 meses** y ha evolucionado de forma **intermitente**.
- **Edemas en MMII de 15 días** de evolución, **perimaleolares**. Su médico pauto Torasemida sin apreciar mejoría. Diuresis amplias.
- No episodios de artritis. No úlceras bucales ni genitales. No fiebre. No síndrome general.



Exploración física:



- **TA** 115/60 mmHg **FC** 70 lpm **Peso** 83 Kg **Talla** 174 cm
- Consciente, orientado, eupneico, NC, NH.
- No adenopatías periféricas palpables.
- **AC**: rítmico sin soplos.
- **AP**: normal.
- **Abdomen**: normal, no megalias.
- **EII**: **edemas perimaleolares con fóvea**, no signos de TVP.

Pruebas complementarias (I):



- BIOQUIMICA:
 - Urea 37 FG 95 Na 142 K 5.1 GPT 50 GPT 47 **Proteínas totales 5.1 Albúmina 3**
 - Fe 88 Ferritina 475 Fólico 4.4 B12 393
 - **Colesterol total 233 LDL 135**
- HEMOGRAMA Y COAGULACIÓN: normales.
- MARCADORES TUMORALES: CEA y PSA normales. CA 19.9 41, **Beta 2 microglobulina 3.07**
- ORINA :
 - Sistemático: Leucocitos negativo, **Hematíes 3**, Densidad 1011, pH 6, **Proteínas positivo**, Glucosa negativo, Acetona negativo, Bb negativo, Urobilinógeno normal, Nitritos negativo.
 - Sedimento: Hematíes 0-5/campo, **Hematíes dismórficos**, escasos cilindros hialino granulosos, leucocitos 0-5/campo.
- PROTEINOGRAMA: Componente policlonal de inmunoglobulinas.
- INMUNOGLOBULINAS: **Ig G 595**, resto (IgA, IgM) normales.
- AUTOINMUNIDAD: ANA, Anti DNA, ANCA, ENA negativos. Ac Antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti beta 2 glicoproteína) negativos.

Pruebas complementarias (II):

- ECOGRAFIA ABDOMINAL: (12/04/22)

Los riñones se visualizan parcialmente, dada la importante interposición de gas intestinal. Son de morfología y ecogenicidad normales, con buena diferenciación corticomedular y grosor del parénquima renal conservado. No se demuestran imágenes sugestivas de litiasis renal durante la exploración. Vía excretora no dilatada. Fina lámina de líquido libre en adyacente al polo inferior del riñón izquierdo. Hígado, bazo, páncreas sin alteraciones reseñables. Se identifica **una formación nodular convexa hacia la luz vesical**, que parece depender de la **pared lateral derecha de la vejiga**, con unas medias aproximadas de **2,5 x 2,8 x 2,7 cm**, sugestiva de **neoformación**. Próstata de ecoestructura heterogénea. Aorta abdominal parcialmente visualizada, de calibre normal. No se visualizan líquido libre intraperitoneal.

Pruebas complementarias (III):

- TAC ABDOMINO PÉLVICO: (22/04/22)

Se aprecia una **afectación inflamatoria difusa de ambos parénquimas renales** con marcada estriación de la grasa perirrenal, **líquido libre peri-hepático y perirrenal** aunque sin identificar la presencia clara de lesiones focales renales. **Defecto de repleción de contraste en vena cava inferior y vena renal derecha sugestiva de trombosis.** No se observan adenopatías perirrenales de aspecto y tamaño patológico. Escasa cuantía de líquido libre peri-hepático. Hipertrofia prostática. Vejiga urinaria paredes finas, sin hallazgos significativos.

EN RESUMEN...



Varios FRCV
AF cáncer de colon

Hematuria macroscópica
Edemas en MMII

Hipoproteinemia e hipercolesterolemia
Proteinuria

Neoformación vesical
Trombosis vena cava inferior y vena renal derecha

EDEMAS EN MIEMBROS INFERIORES

GENERALIZADO

- Insuficiencia cardiaca
- Hepatopatía crónica
- Síndrome nefrótico
- Insuficiencia renal (aguda y crónica, síndrome nefrítico)
- Malnutrición proteica severa
- Enteropatía pierde proteínas
- Mixedema
- Fármacos: calcioantagonistas dihidropiridínicos, vasodilatadores directos, alfa bloqueantes, beta bloqueantes, AINE, etc.

Proteinuria
Hipoalbuminemia, hipoproteinemia
Hipercolesterolemia
IgG ↓
Trombosis venosa

Hematuria
HTA

EDEMAS EN MIEMBROS INFERIORES

LOCALIZADO

Obstrucción venosa

- Trombosis venosa profunda
 - **Trombosis de la vena cava inferior**
- Insuficiencia venosa crónica

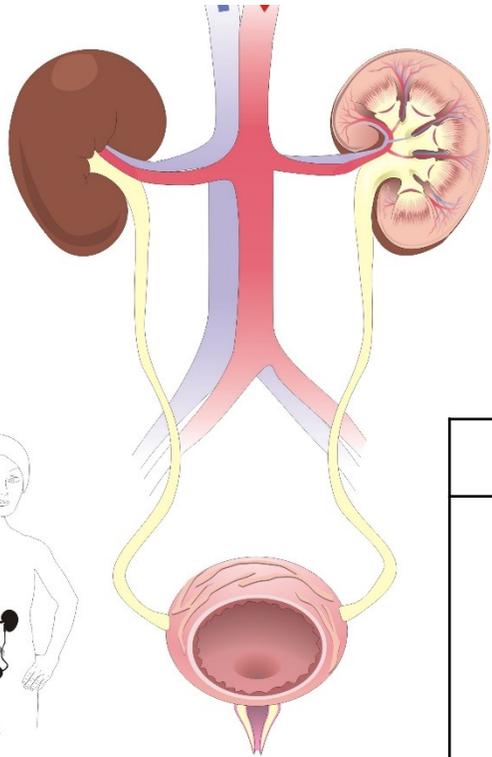
Obstrucción linfática (linfedema)

Inflamatorio

Causa infecciosa

HEMATURIA MACROSCÓPICA

Orina hematúrica que se inició hace más de 6 meses y ha evolucionado de forma intermitente



- GLOMERULAR ←

Proteinuria
Hematíes dismórficos
Ausencia de clínica urinaria

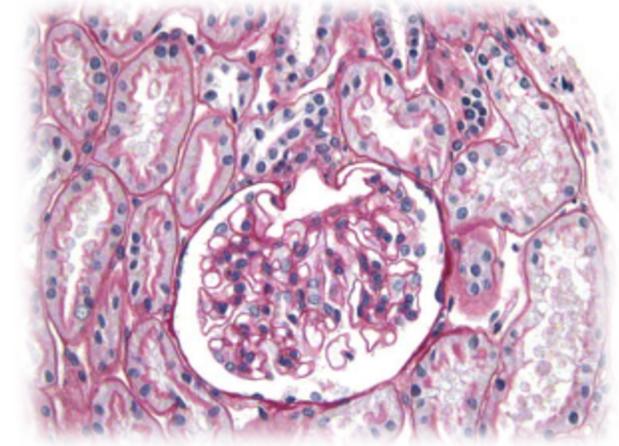
- NO GLOMERULAR

RENAL	VÍA URINARIA	SISTÉMICO
Tumores Infecciones Traumatismos		Alteraciones de la hemostasia Embolia de la arteria renal Trombosis de la vena renal
Necrosis papilar Hipercalciuria, Hiperuricosuria	Obstrucciones, cuerpos extraños Litiasis	

NEFROPATÍAS GLOMERULARES

GLOMERULONEFRITIS PRIMARIAS	GLOMERULONEFRITIS SECUNDARIAS
Enfermedad de cambios mínimos	Nefritis lúpica
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Vasculitis
Glomerulonefritis membranosa	Crioglobulinemia mixta esencial
Glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar	Síndrome de Goodpasture
Glomerulonefritis mesangial IgA	Síndrome Schönlein-henoch
Glomerulonefritis endocapilar aguda	Amiloidosis renal
Glomerulonefritis extracapilar o rápidamente progresiva	Artritis reumatoide
	Síndrome de Sjögren

Enfermedad de cambios mínimos



- Enfermedad pediátrica.
- Alteración de linfocitos T, asociación con linfoma de Hodgkin, atopia, AINE.
- 80% casos: **síndrome nefrótico**.
- **Inicio brusco (días)** edema generalizado intenso en MMII y facial, ascitis y derrame pleural.
- **Proteinuria >3,5 g/día**, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, acentuada **hiperlipidemia**.
- No se suele asociar a insuficiencia renal; 20-30% asocia microhematuria en el sedimento. HTA poco frecuente.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

- Causas

- Anomalías genéticas
- Factor circulante permeabilizador
- Hiperfiltración: con o sin reducción de la masa renal (obesidad, DM) ↑ ↑
- Otras enfermedades glomerulares previas
- Formas colapsantes (VIH)
- Fármacos y tóxicos (heroína, litio)

- Puede observarse **proteinuria no nefrótica aislada** o **proteinuria nefrótica**, de **evolución lenta, sin repercusión bioquímica**.

- Característica la ausencia de síndrome nefrótico (ausencia de edema e hipoalbuminemia) en pacientes con nefropatías por hiperfiltración.



Glomerulonefritis membranosa



Idiopáticas: PLA2R (80%)

Secundarias:

- • **Neoplasias:** Carcinoma (pulmón, colon, estómago, mama, melanoma). Linfoma: Hodgkin y no Hodgkin.
- Infecciones: VHB, VHC, sífilis, esquistosomiasis (*S. haematobium*).
- Fármacos: captopril, sales de oro, AINEs.
- Enfermedades sistémicas.
- Incidencia máxima **40-55 años. Hombres.**
- Mayoría de casos: **síndrome nefrótico, comienzo insidioso.** Resto: proteinuria asintomática acompañada de hematuria o no.
- **Función renal conservada** y tensión arterial normal en el diagnóstico.
- **Trombosis de la vena renal** es más frecuente. Asociada a **hematuria macroscópica.**
- Obligado: biopsia renal e investigar **neoplasias o infecciones asociadas.**

Glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar

- **Poco frecuente** en países desarrollados.
- Secundaria a **infecciones**: VHC con crioglobulinemia asociada, VHB, VIH, infecciones crónicas (endocarditis, abscesos,..).
- Predominan en **jóvenes**.
- **Síndrome nefrótico (50%), síndrome nefrítico (25%)**, proteinuria o microhematuria asintomáticas.
- Riesgo aumentado de **trombosis de la vena renal**.

Glomerulonefritis mesangial IgA (enfermedad de Berger)

- **Glomerulonefritis más prevalente** en todo el mundo.
- **Varones, tercera década**.
- **Hematuria macroscópica recidivante**, coincidente con un **proceso infeccioso** (generalmente de vías respiratorias) y ejercicio.
- Alteraciones asintomáticas en **el sedimento urinario**: proteinuria, hematuria, síndrome nefrítico o nefrótico.
- En ocasiones fracaso renal agudo.
- 50-70% de casos **IgA plasmática ↑**



IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA:

→ Glomerulonefritis membranosa
secundaria a proceso neoplásico:

¿vesical?

¿colon?

¿linfoma?

→ Otras glomerulopatías

- Glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangiocapilar
- Enfermedad de cambios mínimos



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analítica: glucemia, ácido úrico, hormonas tiroideas, LDH, VSG. Perfil nutricional. Radiografía de tórax. ECG.
- Orina de 24 horas.
- Estudio de hematuria glomerular:
 - Complemento (C3, C4, CH50)
 - Crioglobulinas
 - Serologías: VHB, VHC, VIH, lúes.
 - Anti PLR2A
- Estudio de neoplasia:
 - Cistoscopia y citología vesical
 - Gastroscopia y colonoscopia
 - TAC torácico
- Tras resultados: valorar biopsia renal, otras pruebas de imagen para valorar la vía urinaria (RM, URO-TAC, Urografía IV).



BIBLIOGRAFÍA

- *Diagnóstico y tratamiento médico (DTM)*. Green Book. Capítulo S6: edema facial y periférico. Marbán. 2015.
- *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica 12 Octubre*. Capítulo 61: alteraciones del sistemático y sedimento de orina. Aproximación diagnóstica a la hematuria y proteinuria.
- *Farreras Rozman, medicina interna*. Volumen I. Sección VI: nefrología. Capítulo 89: síndrome nefrótico. 18ª edición. 2016.
- *Farreras Rozman, medicina interna*. Volumen I. Sección VI: nefrología. Capítulo 94: nefropatías glomerulares primarias. 18ª edición. 2016.

¡GRACIAS!



Caso clínico 31/08/2022

Dra Egea.Dra Garcia

Urología : -LIPOMA ESCROTAL IZDO

Solicitan TAC donde se aprecia trombosis cava

Solicitan consulta a Hematología + consulta a Medicina Interna + TC en dos meses.

HEMATOLOGÍA: Indican inicio de tratamiento con Hibor 10000UI cada 24 horas y citar en consulta de Medicina Interna para estudio.

- **Uretrocistoscopia flexible**: Uretra normal. Próstata Shivers II/IV. Cistoscopia con importante medio hemático y coágulo intravesical de gran tamaño (posteriormente se saca con lavado manual y sonda vesical). No se identifican lesiones endovesicales
- **Orina** : PROTEINAS 7 G/24 HORAS
- **SD NEFROTICO** . Proteinuria, edemas, hiperlipidemia, trombosis

- **Ac antiPLA2R** positivos 355
- Se realiza estudio de causas secundarias que resulta negativo (cistoscopia , TAC con contraste)
- Serologias VIH/VHC/VHB negativas
- PAAF de grasa sc abdominal negativo para sustancia amiloide
- Crioglobulinas negativo
- Marcadores tumorales : Ca: 12.5 negativo , Ca15.3
- ECA normal
- HT normales
- IFN-TBC negativo
- FR Negativo
- Citologias en orina x 3 negativo
- RX torax normal
- SOH negativa
- NEFROLOGIA: Diagnostico de **GN membranosa idiopatica**, debido a anticuerpos positivo no precisa de biopsia

- **GMN Membranosa idiopática :**

- 20 al 30 % síndrome nefrótico en adultos blancos , > 40 años. La MN en mujeres jóvenes debe hacer sospechar LES, en niños con hepatitis B o, con menos frecuencia, enfermedad autoinmune o tiroidea

- **PATOGENESIS :**

- Los depósitos inmunitarios de la membrana basal glomerular (GBM) se desarrollan in situ por anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) circulantes dirigidos contra antígenos endógenos expresados en o cerca de los procesos del pie de los podocitos
- La subsiguiente lesión de los podocitos mediada por el complemento conduce a dos cambios:
 - ●Proteinuria a través de la activación de vías de señalización en el podocito que da como resultado la redistribución de la actina y la pérdida de la integridad del diafragma de hendidura
 - ●Expansión de GBM por la sobreproducción de colágeno tipo IV y laminina por los podocitos lesionados

Antígenos implicados en la MN Antígenos en MN primario :

- **Receptor de fosfolipasa A2** : el PLA2R de tipo M, un receptor transmembrana que se expresa en gran medida en los podocitos glomerulares,
- **La trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7^a**: una proteína transmembrana expresada en los podocitos

ETIOLOGÍA:

- 75% de los casos de MN en adultos son **primarios (idiopáticos)**. .
- La identificación de anticuerpos anti-receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R) en formas primarias pero no secundarias de MN permite la discriminación de estas dos entidades en la mayoría de los casos.

- **MN secundario :**
- **Lupus eritematoso sistémico** : aproximadamente del 10 al 20 por ciento de los pacientes con nefritis lúpica (LN) tienen MN, llamada LN de clase V.
- **Medicamentos** : Aines, [penicilamina](#) , sales de oro parenterales, bucilamina, [alemtuzumab](#) , sales de mercurio, mercurio elemental y posiblemente agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF)
- **Infecciones**
- **Virus de la hepatitis B** : niños de áreas endémicas, **Virus de la hepatitis C** : la MN también puede asociarse con poca frecuencia a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC)
- **Sífilis** : la sífilis congénita y secundaria se han asociado con MN .Se han identificado antígenos treponémicos en los glomérulos ,el tratamiento eficaz de la sífilis puede llevar a la resolución de la enfermedad
- **Neoplasia maligna** : se ha informado que entre el 5 y el 20 por ciento de los adultos con MN, en particular los mayores de 65 años, tienen una neoplasia maligna, más comúnmente un **TUMOR SÓLIDO** (principalmente carcinoma de próstata, pulmón, mama, vejiga o gastrointestinal)y, con menor frecuencia, una neoplasia maligna hematológica, como la leucemia linfocítica crónica
- **Enfermedad relacionada con IgG4:** La principal manifestación renal asociada con la enfermedad relacionada con IgG4 es la nefritis tubulointersticial.

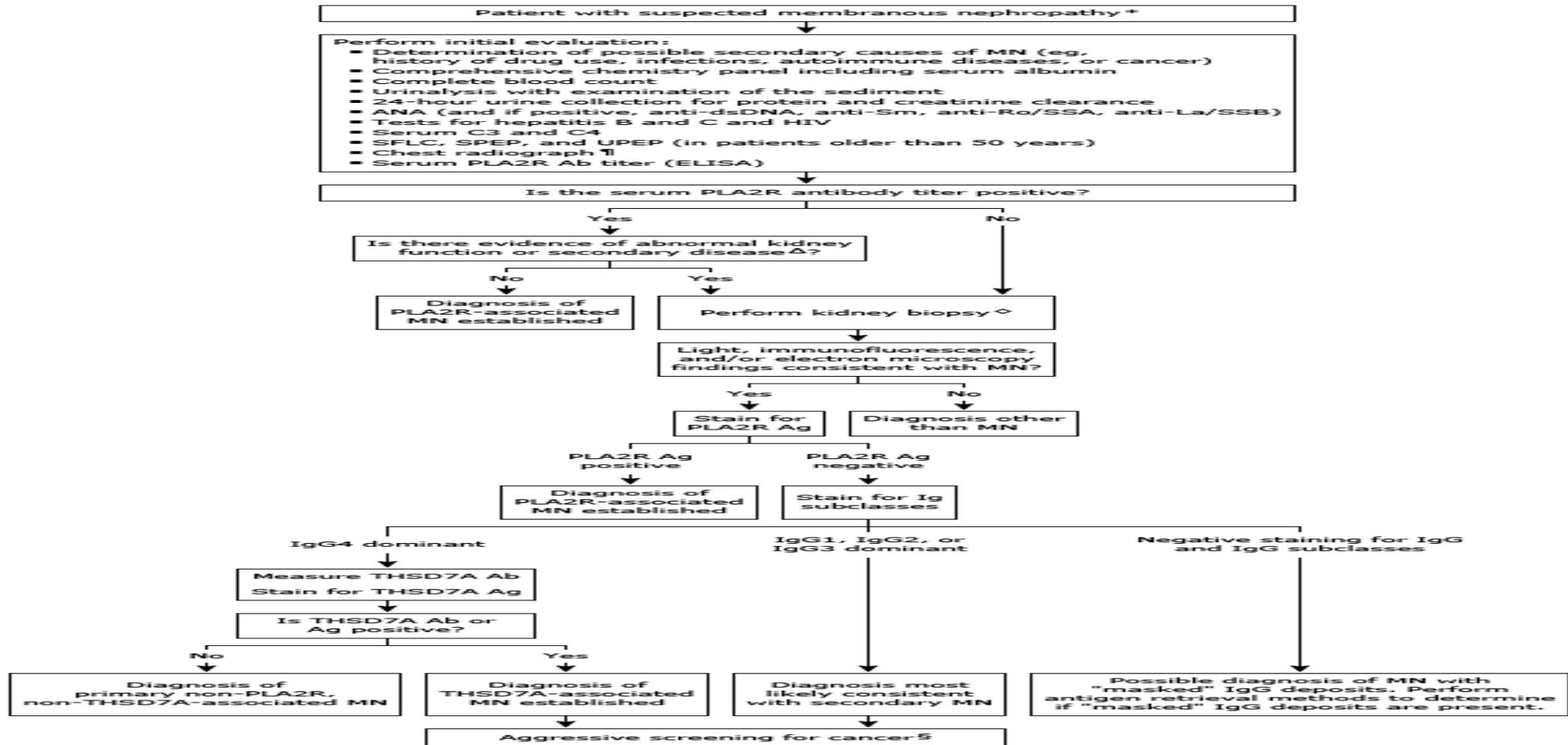
- **MN con depósitos restringidos de cadena ligera** :
- En raras circunstancias, los autoanticuerpos anti-PLA2R circulantes pueden ser de naturaleza monoclonal, lo que representa una gammapatía monoclonal de importancia renal
- **Trasplante de células hematopoyéticas y enfermedad de injerto contra huésped** : el síndrome nefrótico surge ocasionalmente en receptores de células madre alogénicas o, con menos frecuencia, trasplantes de médula ósea y, a menudo, se correlaciona temporalmente con la enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH).
- **MN con otras enfermedades glomerulares**
 - ●Nefropatía diabética
 - ●Glomerulonefritis en media luna (rápidamente progresiva)
 - ●Glomeruloesclerosis segmentaria focal
 - ●Nefropatía por IgA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

- MN >80% presentan SÍNDROME NEFRÓTICO; desde subnefrótica hasta más de 20 g/día. cuerpos grasos ovalados, gotitas de lípidos y cilindros grasos.
- HEMATURIA MICROSCÓPICA ocurre hasta en un 50%,
- GLUCOSURIA en presencia de niveles normales de glucosa en sangre
- HIPERLIPIDEMIA casi siempre está presente en el momento del diagnóstico en pacientes con síndrome nefrótico
- 70 % por ciento de los pacientes tienen TA y tasa de filtración glomerular (TFG) normales en el momento de la presentación.
- La lesión renal aguda (IRA) es poco frecuente.
- 30% pacientes TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA (PARTICULARMENTE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y VENOSA RENAL) Y EMBOLIA PULMONAR. El mecanismo de la hipercoagulabilidad puede ser por pérdida de factores de coagulación por la orina
- La trombosis de la vena renal se encuentra de manera desproporcionada en pacientes con nefropatía membranosa, particularmente en aquellos que excretan más de 10 g de proteína por día . La mayoría de los pacientes son asintomáticos y el diagnóstico de trombosis de la vena renal se sospecha solo cuando se desarrolla tromboembolismo pulmonar.

DIAGNÓSTICO :

- Síndrome nefrótico, como proteinuria e hipoalbuminemia inexplicables y edema o aumento de peso.
- Si el paciente tiene una función renal normal y no hay evidencia de enfermedad secundaria u otras características atípicas, se puede establecer un diagnóstico de MN primaria asociada a PLA2R sin necesidad de realizar una biopsia renal
- Si el paciente tiene una función renal anormal (es decir, creatinina sérica por encima del límite superior del rango normal ajustado por sexo y edad) o evidencia de enfermedad secundaria u otras características atípicas, realizamos una biopsia renal, a menos que esté contraindicado



CONSIDERACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO :

Probabilidad de remisión espontánea :

- La remisión completa espontánea de la proteinuria ocurre en 5 a 30 por ciento a los cinco años
- La remisión parcial espontánea (proteinuria ≤ 2 g/día) ocurre en 25 a 40 por ciento a los cinco años
- **Factores de riesgo para la progresión de la enfermedad** : en vista del curso clínico a menudo indolente y la toxicidad de las terapias disponibles, los agentes inmunosupresores deben considerarse solo en pacientes con MN primaria que tienen mayor riesgo de enfermedad progresiva, tienen síndrome nefrótico sintomático grave o están en riesgo de desarrollar ERT: una edad de inicio más avanzada (> 60 años), sexo masculino, proteinuria en rango nefrótico (>8 a 10 g/día) y un aumento creatinina sérica en la presentación

TRATAMIENTO:

MEDIDAS GENERALES

- ● Restricción dietética de sodio y proteínas
- ● Terapia antihipertensiva
- ● Inhibición del sistema renina-angiotensina
- ● Reducción de lípidos
- ● Anticoagulación
- ● Tratamiento del edema

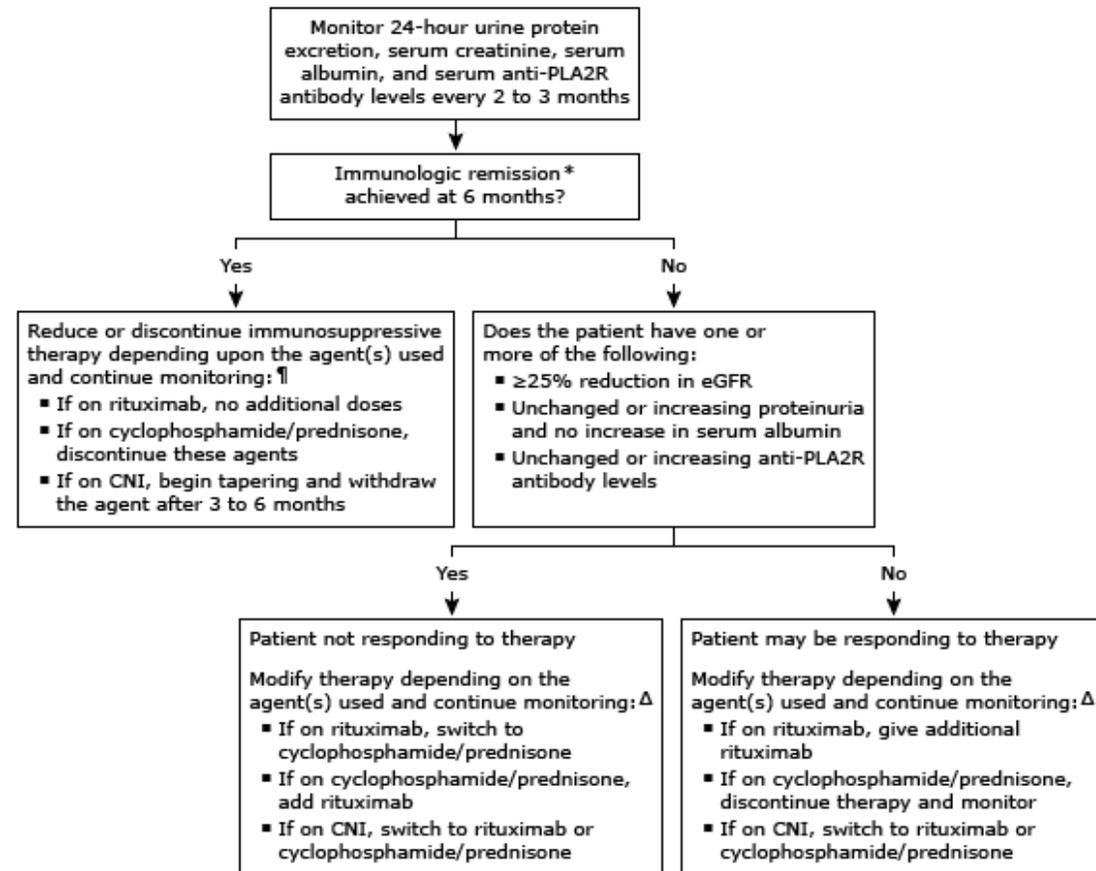
● **Evaluación de riesgos** : En pacientes con MN primaria, la terapia inicial se basa en una evaluación inicial del riesgo de enfermedad progresiva del paciente (p. ej., muy alto, alto, moderado o bajo), que se determina usando parámetros clínicos e inmunológicos

- ● **Riesgo alto o muy alto de progresión** : se recomienda **terapia inmunosupresora y medidas de apoyo generales continuas**
- ● **Riesgo moderado de progresión** : varía según el curso de la enfermedad durante un período de observación inicial de tres a seis meses con **medidas generales de apoyo máximas (incluido el control del sistema renina-angiotensina)**.
- ● **Bajo riesgo de progresión** : no requieren terapia inmunosupresora y pueden manejarse **solo con observación continua y medidas generales de apoyo**. Dichos pacientes generalmente tienen un excelente pronóstico a largo plazo y, a menudo, experimentan una remisión parcial o completa espontánea.

- En pacientes clasificados como **de alto o muy alto riesgo** debido a una **función renal anormal** o en declive se indicara se sugiere un tratamiento combinado con glucocorticoides y un agente citotóxico (preferiblemente [CICLOFOSFAMIDA](#)) en lugar de [rituximab](#) u otras terapias.
- En pacientes clasificados como de **alto o muy alto riesgo y con función renal estable**, sugerimos tratamiento con [RITUXIMAB](#) en lugar de terapia citotóxica u otras terapias
- Se prefiere rituximab a un inhibidor de la calcineurina (CNI; [ciclosporina](#) o [tacrolimus](#)) debido a la remisión más prolongada con rituximab y la mayor tasa de recaída de los CNI después de interrumpir el tratamiento.
- Sin embargo, ya sea un CNI o una terapia combinada con glucocorticoides más un agente citotóxico es una alternativa razonable al rituximab en pacientes que son negativos para anticuerpos anti-PLA2R.
- No se administran glucocorticoides solos a pacientes de alto riesgo, ya que **no** se ha demostrado que sea eficaz.

Seguimiento y modificación de la terapia en pacientes con nefropatía membranosa asociada a anticuerpos anti-PLA2R:

todos los pacientes que reciben tratamiento para MN primaria deben ser monitoreados de cerca para determinar la respuesta clínica a la terapia. En pacientes con MN primaria asociada a PLA2R, la evaluación seriada de los niveles de anticuerpos anti-PLA2R puede ser útil para monitorear la actividad inmunológica de la enfermedad y guiar las decisiones de tratamiento



- Tras inicio de ARA II mejoría de proteinuria 24 h 11g-->6 g con Alb p estable (2,7 g/dl) pero deterioro de función renal (CKDEPI 91-->48 ml/min) también coincidiendo con diarrea. Aumento de niveles de Ac antiPLA2R 355-->417 , Inician RITUXIMAB