

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Bibliografía

1. Watanabe T, Fujiwara Y, Chan FKL. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol*. 2020;55:481–95, <http://dx.doi.org/10.1007/S00535-019-01657-8>.
2. Goulart RA, Barbalho SM, Gasparini RG, de Carvalho AC. Facing terminal ileitis: going beyond Crohn's disease. *Gastroenterol Res*. 2016;9:1–9, <http://dx.doi.org/10.14740/GR698W>.
3. Bauters T, Mondelaers V, Robays H, Hunnink K, de Moerloose B. Gastric ulcer in a child treated with deferisirox. *Pharm World Sci*. 2010;32:112–3, <http://dx.doi.org/10.1007/S11096-009-9357-1>.
4. Zahra A, Ragab A, Al-Abboh H, Ismaiel A, Adekile AD. Perforated duodenal ulcer associated with deferisirox in a child with β -thalassemia major. *Hemoglobin*. 2021;45:335–7, <http://dx.doi.org/10.1080/03630269.2021.2021937>.

5. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Available at <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>.

Esteban Fuentes-Valenzuela^{a,*}, Ana Yaiza Carbajo^a, Samuel Juan Fernández-Prada^a, Beatriz Madrigal Rubiales^b, Natalia Carpizo Jimenez^c

^a *Gastroenterology Department, Hospital Universitario Río Hortega, C. Dulzaina, 2, 47012 Valladolid, Spain*

^b *Pathology Department, Hospital Universitario Río Hortega, C. Dulzaina, 2, 47012 Valladolid, Spain*

^c *Hematology Department, Hospital Universitario Río Hortega, C. Dulzaina, 2, 47012 Valladolid, Spain*

* Corresponding author.

E-mail address: estebanfuentes.2@hotmail.com (E. Fuentes-Valenzuela).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.07.002>

0210-5705/ © 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Glomerulonefritis fibrilar extrarrenal como nueva etiología de enfermedad hepática avanzada



Extrarenal fibrillary glomerulonephritis as an unknown etiology of advanced liver disease

Introducción

La glomerulopatía fibrilar (GNF) es una enfermedad por depósito no amiloide infrecuente y considerada de afectación exclusiva renal¹. Sin embargo, existe un caso donde se observó material fibrilar a nivel hepático en la autopsia, sin repercusión clínica². Esto plantea la posibilidad de que la GNF pueda originar una enfermedad hepática avanzada.

Caso clínico

Varón de 78 años, IMC 22,7, hipertenso y dislipémico, glucemia y hemoglobina glicosilada normales y sin antecedentes hepáticos o nefrológicos. Inició estudio por albuminuria, con función renal conservada y orina de 24 horas compatible con síndrome nefrótico, sin asociar edemas ni derrame. Los valores del complemento C3 y C4 fueron normales. El paciente refería molestia abdominal inespecífica, sin pérdida de peso ni elevación de transaminasas.

Ante sospecha de nefropatía membranosa se realizó biopsia renal, apreciando expansión glomerular (sin incremento de celularidad) por depósito de material eosinófilo en la membrana basal del glomérulo, que estaba fragmentada. Este depósito presentó tinción positiva para PAS y negativa para rojo Congo. Su estudio inmunohistoquímico mostró positividad para cadenas ligeras Kappa y Lambda, con proteína amiloide P e IgG4 negativos y positividad para *DNA-J heat-*

shock protein family member B9 (DNAJB9). La microscopía electrónica objetivó que el depósito se componía de fibrillas desordenadas de 20 nm de diámetro, siendo todo ello compatible con GNF.

Para descartar que la GNF fuera secundaria a un proceso neoplásico realizamos una TC toracoabdominopélvica y, posteriormente, una ecografía abdominal que mostraron esplenomegalia y dilatación portal como signos indirectos de hipertensión portal (HTP), así como hepatomegalia homogénea sin signos de esteatosis, tumoraciones o trombosis vascular pre- o posthepática. La gastroscopia confirmó la presencia de varices esofágicas pequeñas. En estos momentos (2 meses tras el diagnóstico de GNF) los valores de bilirrubina total, plaquetas, albúmina, coagulación y función renal eran normales, pero apreciamos alteración de la bioquímica hepática (AST 38, FA 233 y GGT 368 U/L).

El estudio etiológico de hepatopatía fue negativo, incluyendo niveles séricos de IgG4 normales. Finalmente realizamos una biopsia hepática percutánea para descartar afectación infiltrativa neoplásica y valorar enfermedad por depósito. Observamos una arquitectura lobulillar y sinusoidal distorsionada por extenso acúmulo de material extracelular eosinófilo, condicionando rotura sinusoidal y atrofia hepatocitaria, sin fibrosis. Los resultados de las tinciones, la inmunohistoquímica y las fibrillas apreciadas en la microscopía electrónica fueron idénticos a los obtenidos en la biopsia renal, con positividad para DNAJB9 (fig. 1).

A los 4 meses del diagnóstico de GNF se observó una lámina ecográfica de líquido libre perihepática con función hepática conservada, transaminasas sin cambios y alteración de la función renal (creatinina 1,35 mg/dL; filtrado glomerular 72 mL/min/1,73m²). Una vez descartada enfermedad neoplásica subyacente y con el objetivo principal de mejorar la afectación renal iniciamos rituximab 1 g iv. con dos dosis distanciadas 15 días. A pesar de este tratamiento observamos un deterioro lento y progresivo de la función renal. A los 6 meses del diagnóstico de GNF, la ascitis evolucionó a mod-

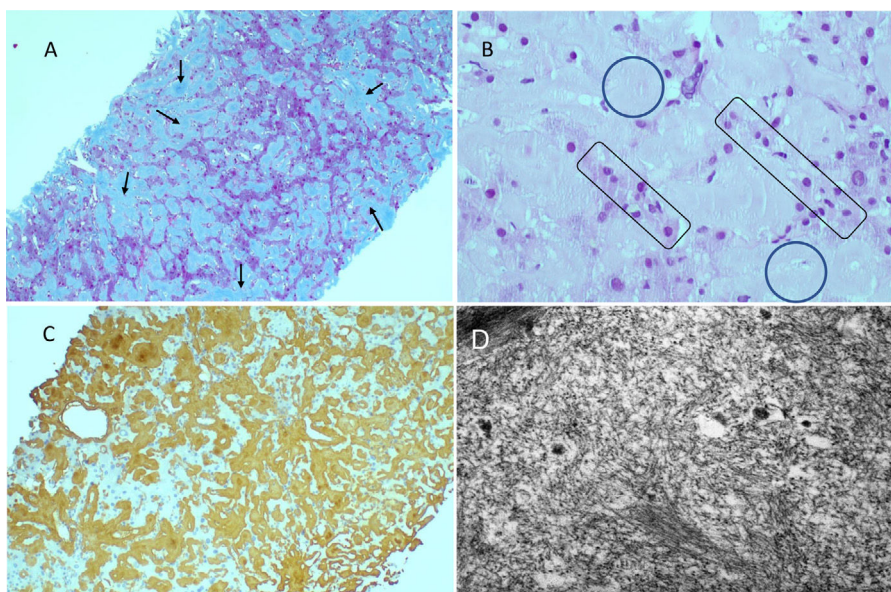


Figura 1 Imágenes histopatológicas de la biopsia hepática (muestra de 2 cilindros de 2 y 1,5 cm con 10 espacios porta). A) Apreciamos el depósito de material extracelular (azul claro, flechas) en forma de cordones alterando la arquitectura sinusoidal. B) Observamos, a mayor aumento, cómo el depósito de material fibrilar (círculo) desplaza y arrincona a los hepatocitos (rectángulo), que sería la causa de la hipertensión portal. C) Se muestra el material de depósito (marrón) mediante positividad para cadenas lambda en la inmunohistoquímica. D) Visualizamos, mediante microscopía electrónica, las fibrillas de 20 nm y distribución desordenada que componen el material de depósito. El color de la figura solo puede apreciarse en la versión electrónica del artículo.

erada/grave, con características de transudado (gradiente seroascítico de albúmina $> 1,1$ y proteínas $< 2,5$ mg/dL). Esta ascitis fue refractaria a diuréticos, precisando paracentesis periódicas.

A los 9 meses del diagnóstico de GNF continuaba evolucionando la insuficiencia renal (creatinina 3,92 mg/dL; filtrado glomerular 19 mL/min/1,73m²), junto con hipoalbuminemia (2,2 g/dL), alteración de la coagulación (IQ 70%) y empeoramiento de enzimas de citólisis/colestasis, con bilirrubina de 1,5 mg/dL. Ante el deterioro clínico avanzado del paciente y la ausencia de respuesta al tratamiento optamos por tratamiento sintomático exclusivo. El paciente falleció 3 semanas después en el contexto de un síndrome de disfunción multiorgánico.

Discusión

La GNF es una forma infrecuente de glomerulonefritis cuyo diagnóstico precisa de estudio anatomopatológico. Se distingue de la amiloidosis por la negatividad para la tinción rojo Congo y de la glomerulonefritis inmunotactoide por la ausencia de estructuras microtubulares de mayor diámetro (30-50 nm). Suele relacionarse con la presencia de alguna enfermedad sistémica como lupus, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus, infección por virus de hepatitis C o proceso neoplásico, por lo que se recomienda descartarlas^{1,3}. La positividad para DNAJB9 es útil para el diagnóstico⁴ y en nuestro paciente estuvo presente en ambas biopsias.

Existe publicado un paciente con depósito fibrilar extrarrenal en la autopsia, concretamente a nivel hepático, adrenal y pulmonar, pero sin evolución a enfermedad hepática avanzada². En cambio, en nuestro paciente el depósito

hepático ocasionó HTP, ascitis y, finalmente, deterioro de la función hepática. Desafortunadamente, en nuestro caso no realizamos autopsia, por lo que desconocemos si coexistía depósito fibrilar en otros órganos. Tanto nuestro paciente como el de Soma et al.² presentaban una rotura de la membrana basal glomerular, siendo probablemente este el factor predictor de afectación extrarrenal.

La afectación hepática de nuestro paciente difiere en varios aspectos de la observada en las etiologías habituales. Por una parte, la causa de la enfermedad hepática y la HTP se deriva de la desestructuración y compresión sinusoidal por el material fibrilar (sin fibrosis), siendo esta afectación de tipo vascular sinusoidal. Ante estos hallazgos histológicos no proseguimos estudio con cateterismo y/o elastografía de transición hepáticos, que, teóricamente, hubieran mostrado un gradiente de presión venosa elevado con < 12 kPa.

Por otra parte, la alteración de la función hepática resultó poco llamativa y únicamente apareció en la fase avanzada de insuficiencia renal. Sin embargo, observamos elevación de las enzimas de colestasis y signos indirectos de HTP en estadios más precoces de la enfermedad, lo cual orientaría al diagnóstico de afectación hepática por depósito una vez descartadas las etiologías habituales. Por último, la evolución de la ascitis fue paralela al deterioro de la función renal; por tanto, aunque su estudio fuera compatible con ascitis de origen hepático, es posible que el síndrome nefrótico contribuyera a su aparición y refractariedad al tratamiento diurético.

La GNF presenta mal pronóstico, con tasas de progresión a enfermedad renal crónica avanzada del 50% a los 4 años⁵. No existe un tratamiento estandarizado, principalmente por la ausencia de series largas de pacientes. Los tratamientos más utilizados son los esteroides con o sin

otros inmunosupresores como ciclofosfamida o rituximab, sin estar definida su efectividad¹. La adición de la hepatopatía condicionaría un pronóstico todavía más nefasto.

Nuestro caso es el primero que describe una afectación hepática sintomática por depósito secundaria a GNF, lo cual constituiría una etiología hasta ahora desconocida de enfermedad hepática avanzada.

Bibliografía

1. Rosenstock JD, Markowitz GS. Fibrillary glomerulonephritis: an update. *Kidney Int Rep.* 2019;4:917–22.
2. Soma J, Sato K, Nakaya I, Yahata M, Sakuma T, Sato H. Systemic non-amyloidotic fibril deposit disease: a probable variant form of fibrillary glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2011;75:74–9.
3. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003;63:1450–61.
4. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, Bridoux F, Fidler ME, Kaaki S, et al. DNAJB9 is a specific immunohistochemical marker for fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2018;3:56–64.
5. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:775–84.

Carlos Alventosa Mateu^{a,*}, Ana Vilar Gimeno^b, Irene Pérez Álvarez^a, Javier Carbonell Zamorano^c, Inmaculada Castelló Miralles^a, Mercedes Latorre Sánchez^a, Juan José Urquijo Ponce^a, Encarnación Martínez Leandro^c, Liria Terrádez Mas^d y Moisés Diago^a

^a Unidad de Hepatología, Servicio de Patología Digestiva

^b Servicio de Nefrología

^c Servicio de Anatomía Patológica, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: almacar84@hotmail.com (C. Alventosa Mateu).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.08.002>

0210-5705/ © 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.