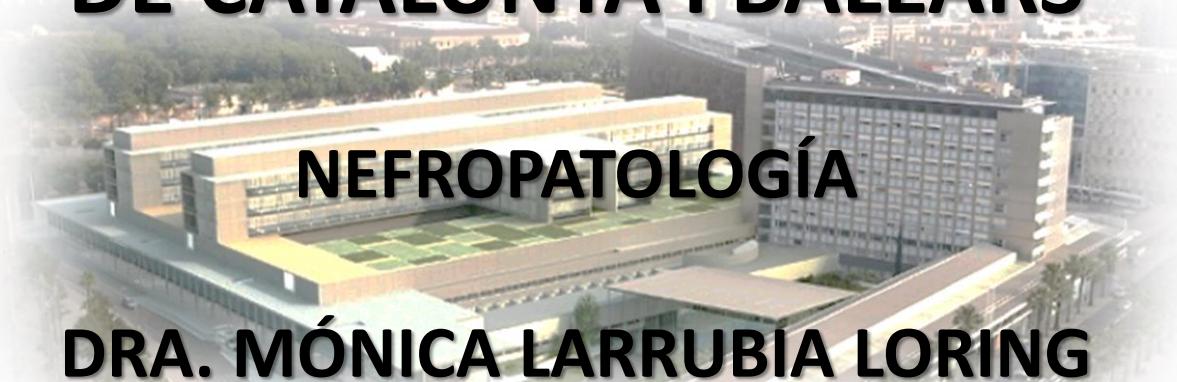
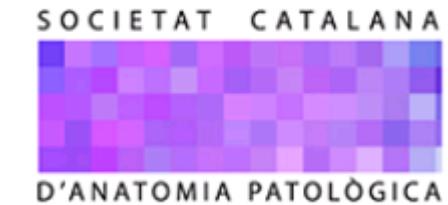




SESIÓN DE RESIDENTES DE 2º AÑO DE L'ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES DE CATALUNYA I BALEARS



**DRA. MÓNICA LARRUBIA LORING
SERVICIO DE PATOLOGÍA
HOSPITAL DEL MAR**



INTRODUCCIÓN

MICROSCOPIA
CONVENCIONAL

MICROSCOPIA DE
FLUORESCENCIA

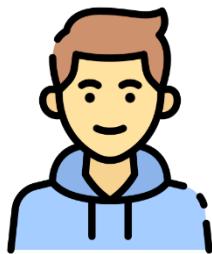
MICROSCOPIA
ELECTRÓNICA

DATOS
CLÍNICOS

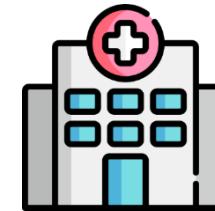


INTEGRAR TODOS LOS RESULTADOS EN EL DIAGNÓSTICO

HISTORIA CLÍNICA



- Varón
- 20 años
- Sin antecedentes médicos
- No toma de fármacos



Motivo de consulta

- Edema palpebral y bimaleolar de reciente aparición (24 horas de evolución)
- Orinas espumosas
- Ganancia ponderal de 4 kg de peso en una semana

Exploración física

- Erupción eritematosa descamativa palmo-plantar
- **Úlcera genital no dolorosa**

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Analítica general:

Filtrado glomerular (FGE)	> 60 mL/min
Urea	15 mg/dL
Creatinina	0.87 mg/dL
Proteínas totales	5.3 g/dL (↓)
Albuminemia	1.9 g/dL (↓)
Triglicéridos	220 mg/dL (↑)
Complemento C3	156 mg/dL
Complemento C4	29 mg/dL

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Orina:

Urea	733 mg/dL
Creatinina	81.13 mg/dL
Proteínas/creatinina	12020.21 mg/g
Hematíes	SO
Leucocitos	SO
Microorganismos	-

Autoinmunidad:

Ac. Anti-dsDNA	N
Ac. Anti-SM	N
Ac Anti-RNP	N
Ac. Anti-SSA (Ro)	N
Ac. Anti-SSB (La)	N
IgG Anti-PLA2R	N

Serologías:

Ag superficie VHB	N
Anticuerpos VHB	N
Anticuerpos VHC	N
Anticuerpos VIH	N
IgG e IgM CMV	N
<i>T. pallidum</i> (RPR, TPHA)	P

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Orina:

Urea	733 mg/dL
Creatinina	81.13 mg/dL
Proteínas/creatinina	12020.21 mg/g
Hematíes	SO
Leucocitos	SO
Microorganismos	-

Autoinmunidad:

Ac. Anti-dsDNA	N
Ac. Anti-SM	N
Ac Anti-RNP	N
Ac. Anti-SSA (Ro)	N
Ac. Anti-SSB (La)	N
IgG Anti-PLA2R	N

Serologías:

Ag superficie VHB	N
Anticuerpos VHB	N
Anticuerpos VHC	N
Anticuerpos VIH	N
IgG e IgM CMV	N
<i>T. pallidum</i> (RPR, TPHA)	P

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Orina:

Urea	733 mg/dL
Creatinina	81.13 mg/dL
Proteínas/creatinina	12020.21 mg/g
Hematíes	SO
Leucocitos	SO
Microorganismos	-

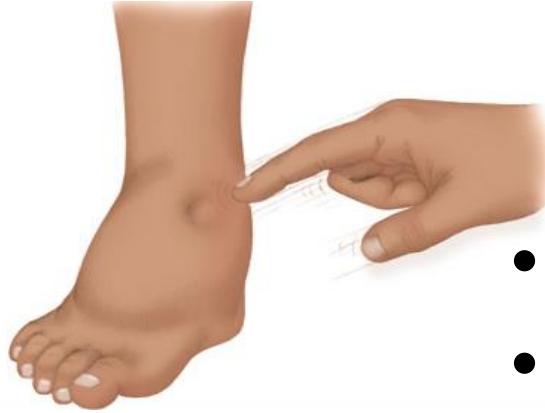
Autoinmunidad:

Ac. Anti-dsDNA	N
Ac. Anti-SM	N
Ac Anti-RNP	N
Ac. Anti-SSA (Ro)	N
Ac. Anti-SSB (La)	N
IgG Anti-PLA2R	N

Serologías:

Ag superficie VHB	N
Anticuerpos VHB	N
Anticuerpos VHC	N
Anticuerpos VIH	N
IgG e IgM CMV	N
<i>T. pallidum</i> (RPR, TPHA)	P

RESUMEN CLÍNICO Y ANALÍTICO



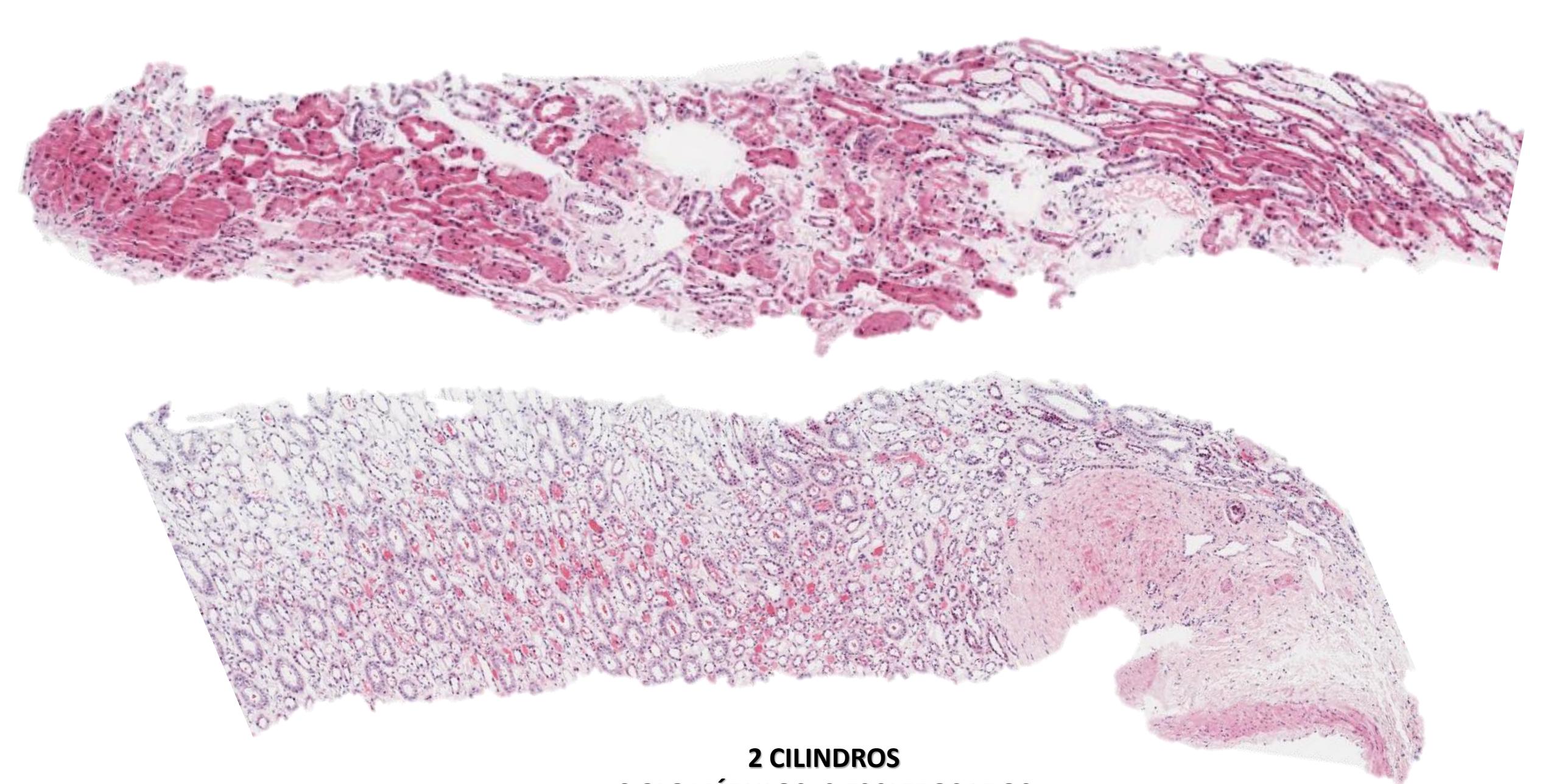
- Edemas
- Proteinuria $> 3.5 \text{ g/24h}$
- Hipoalbuminemia
- Alteración perfil lipídico
- Función renal conservada



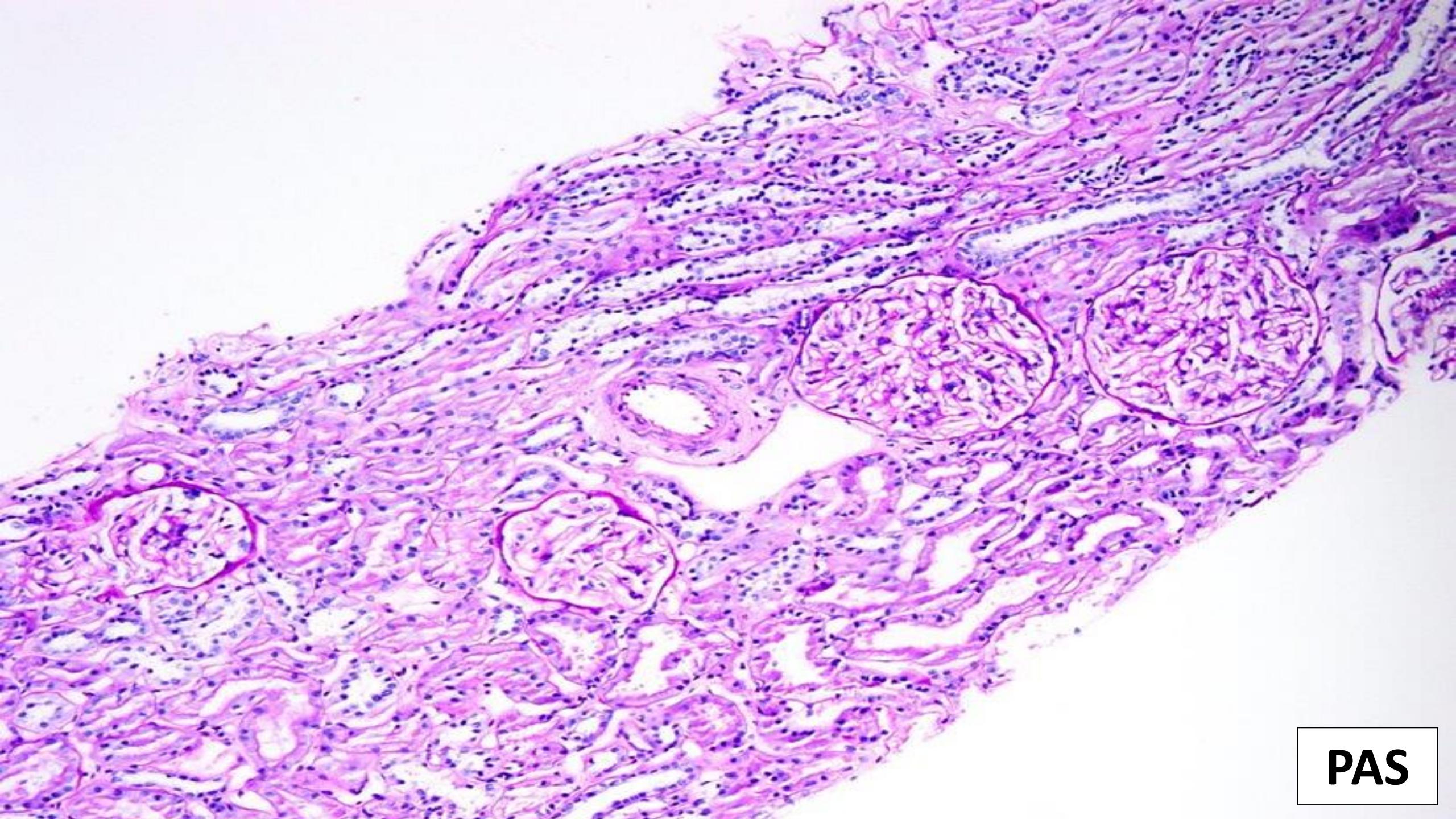
SÍNDROME NEFRÓTICO CLÍNICO-BIOLÓGICO



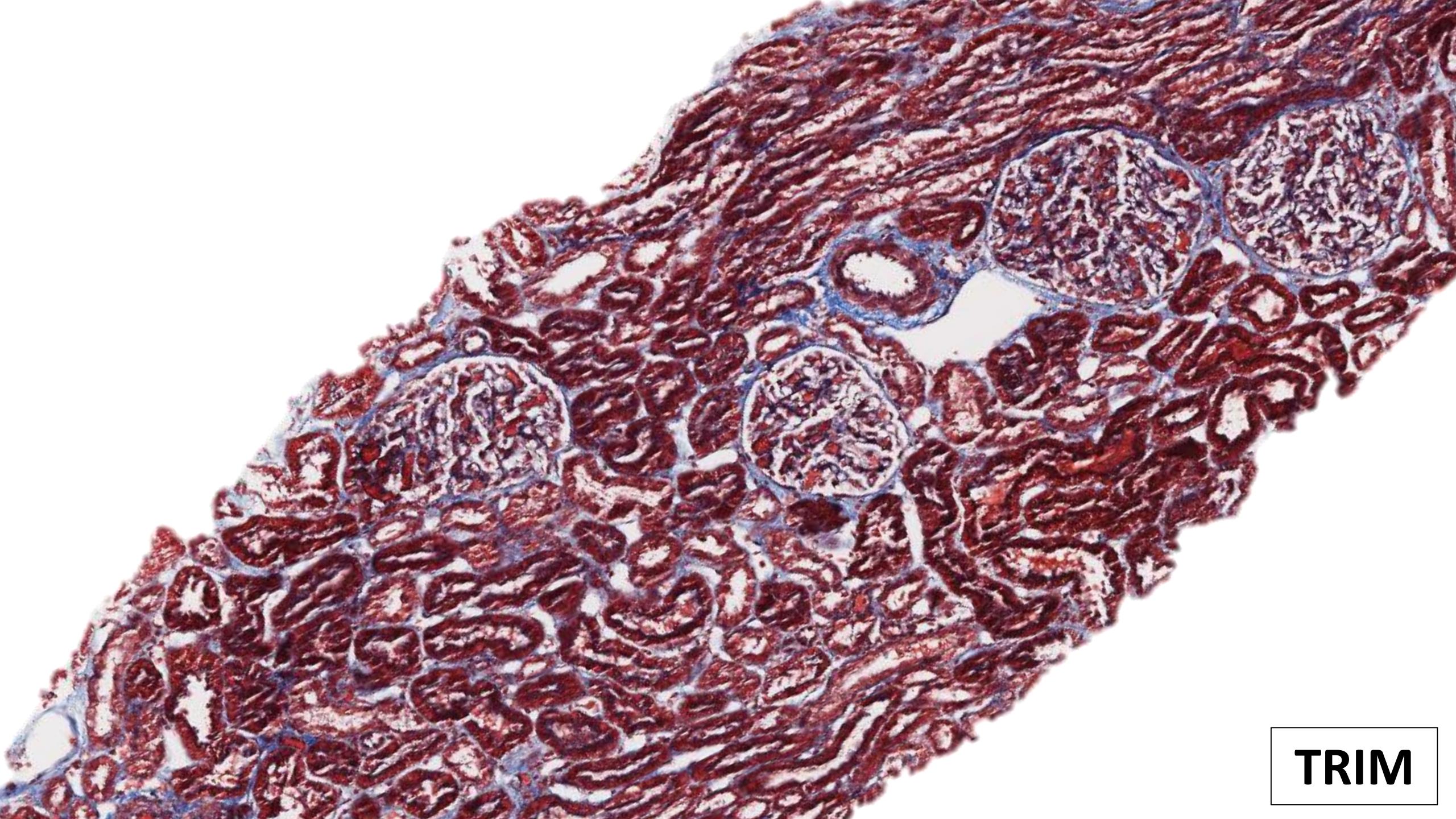
- Autoinmunidad negativa
- Serologías víricas negativas
- Ac PLA2R negativos
- Sífilis activa



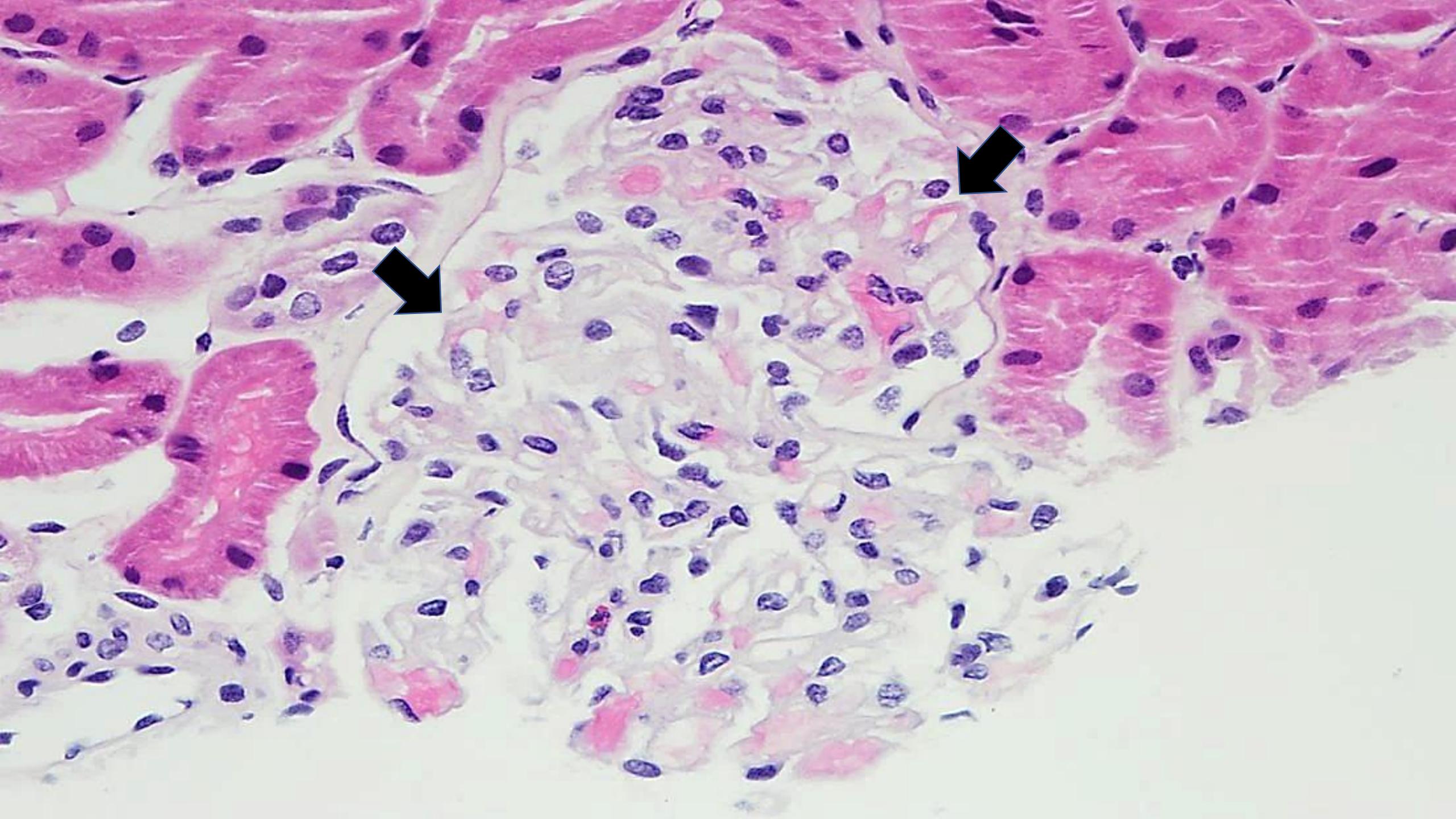
**2 CILINDROS
6 GLOMÉRULOS, 0 ESCLEROSADOS
1 ARTERIA CALIBRE IMPORTANTE**

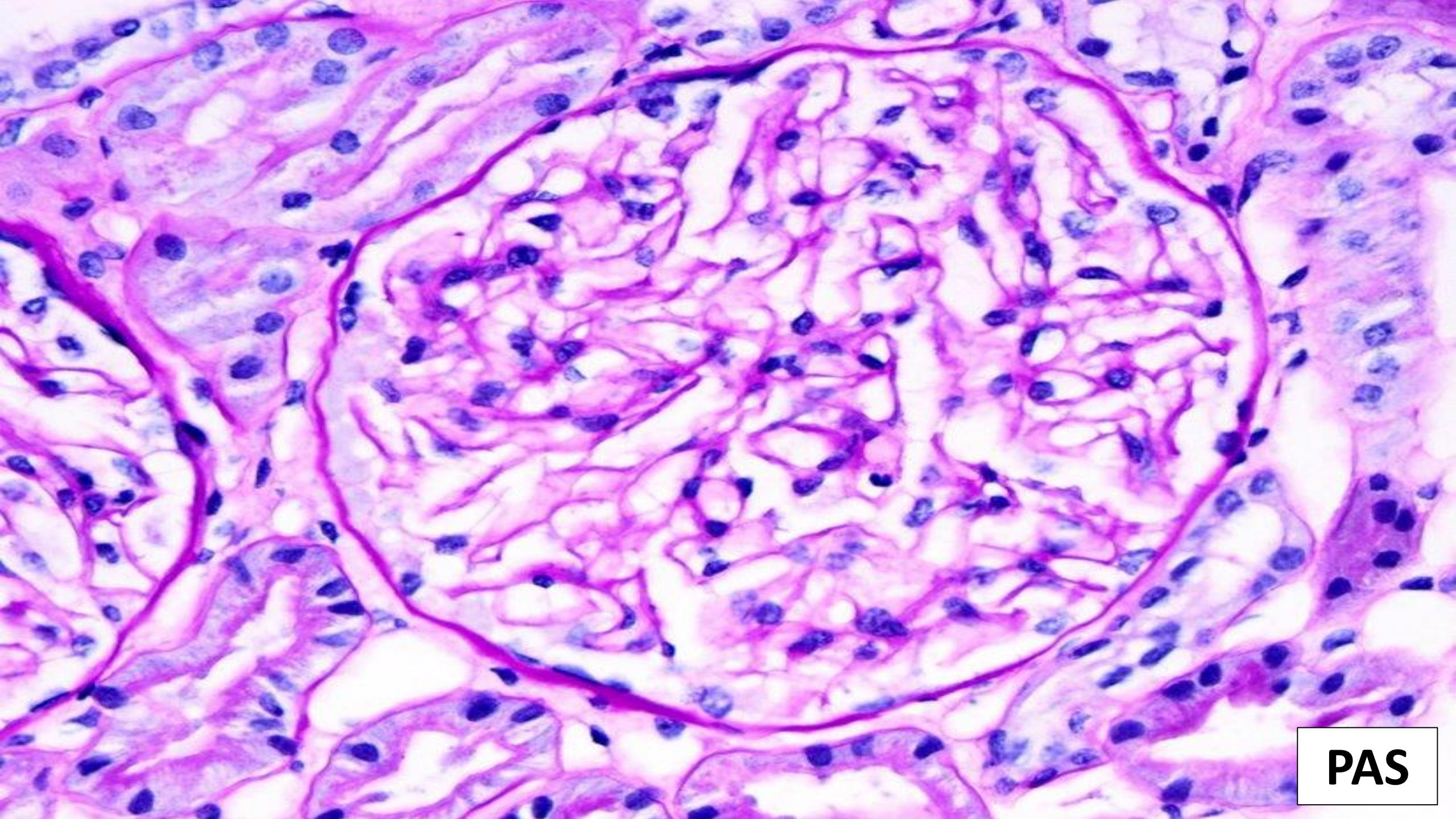


PAS

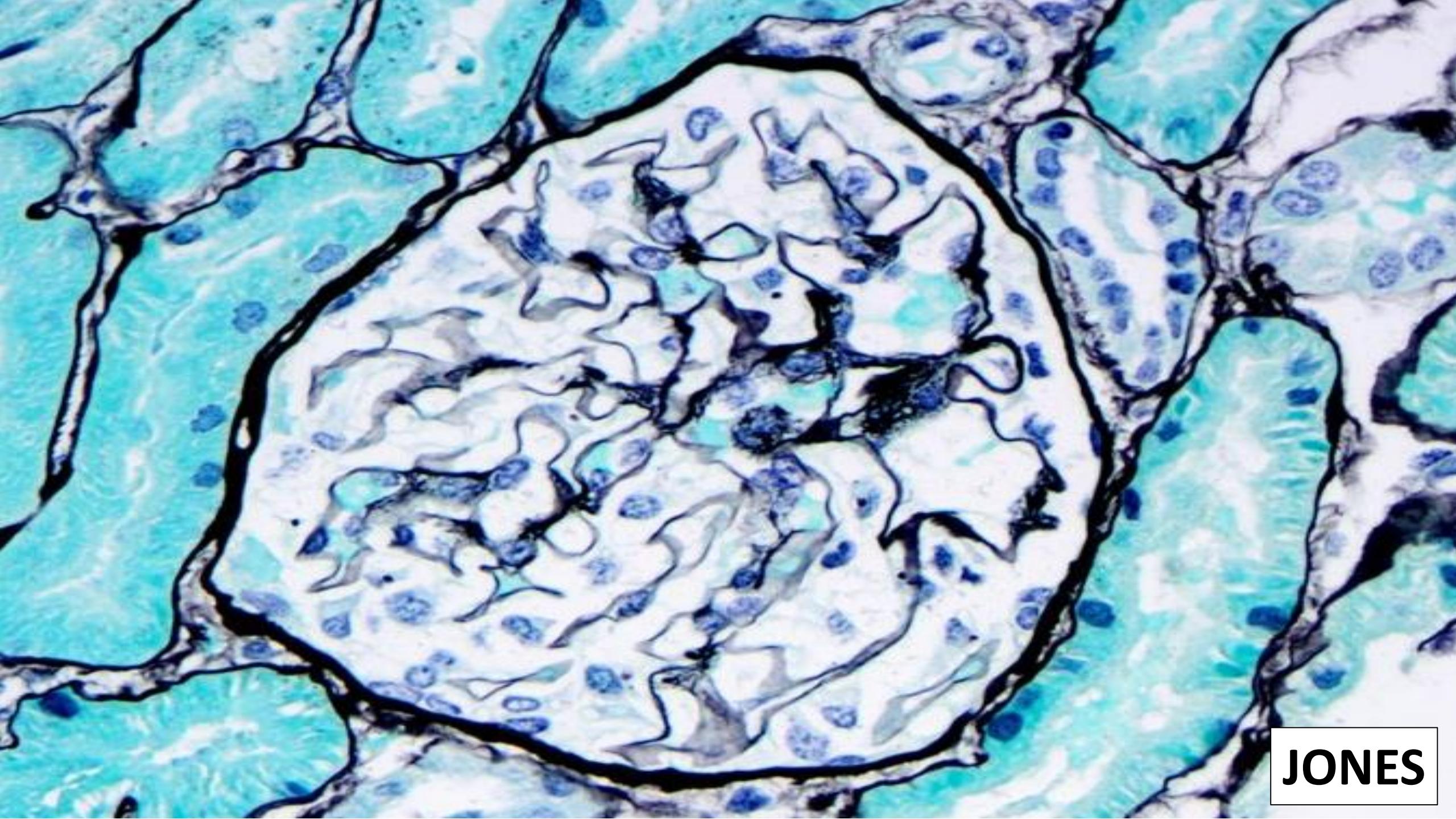


TRIM

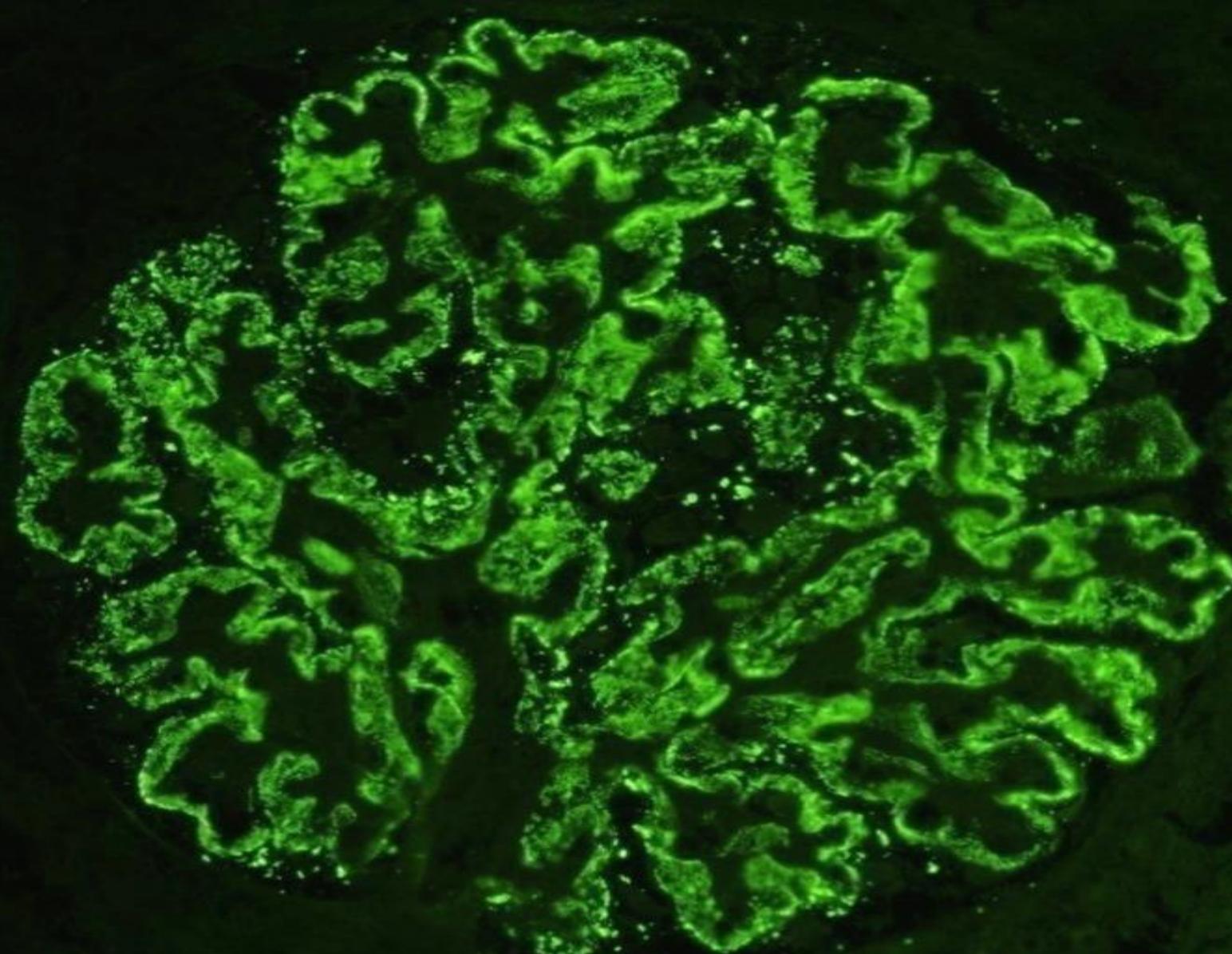




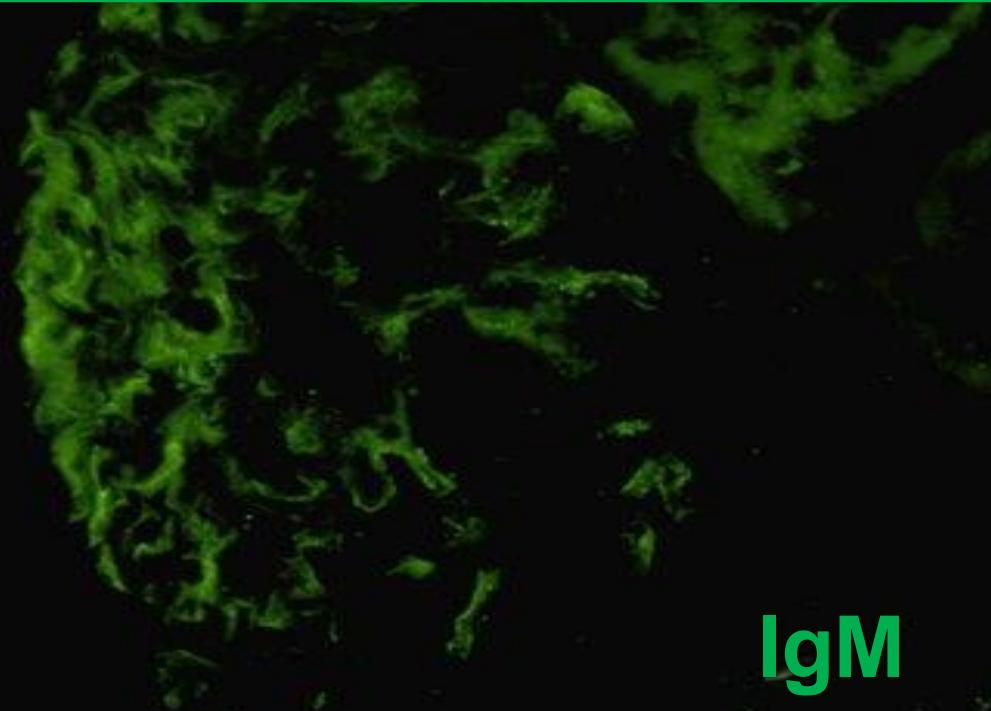
PAS



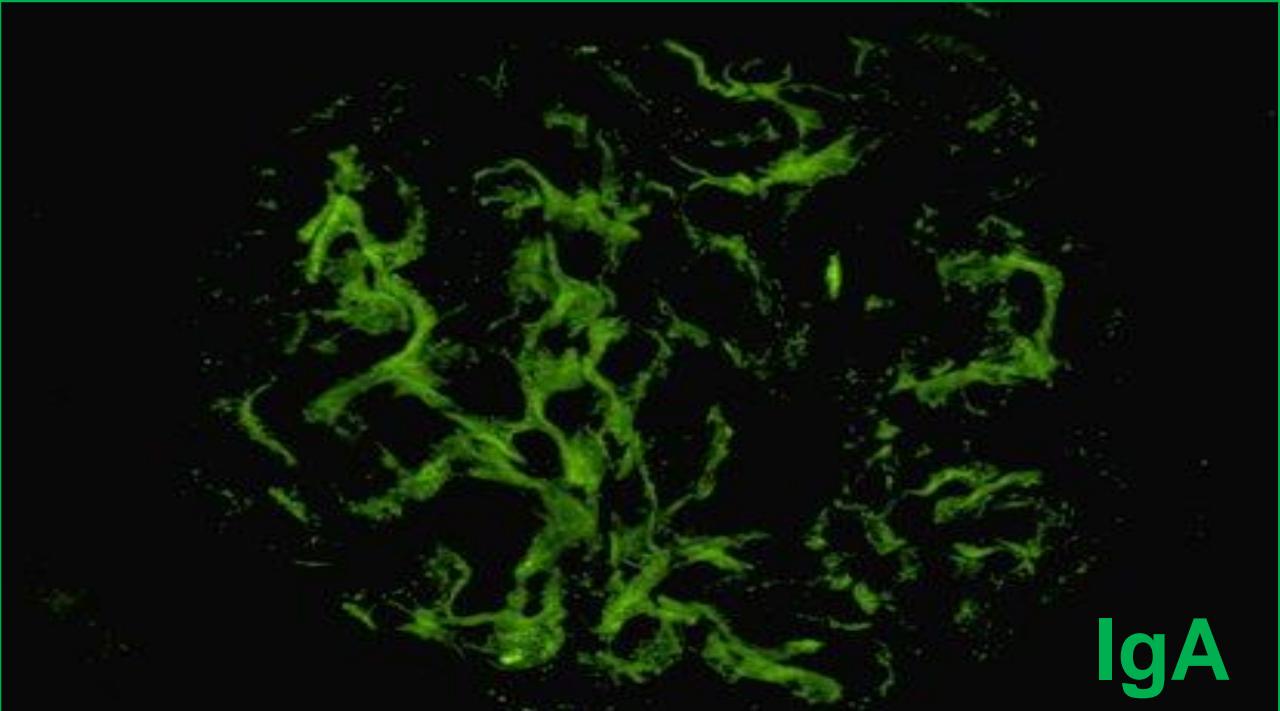
JONES



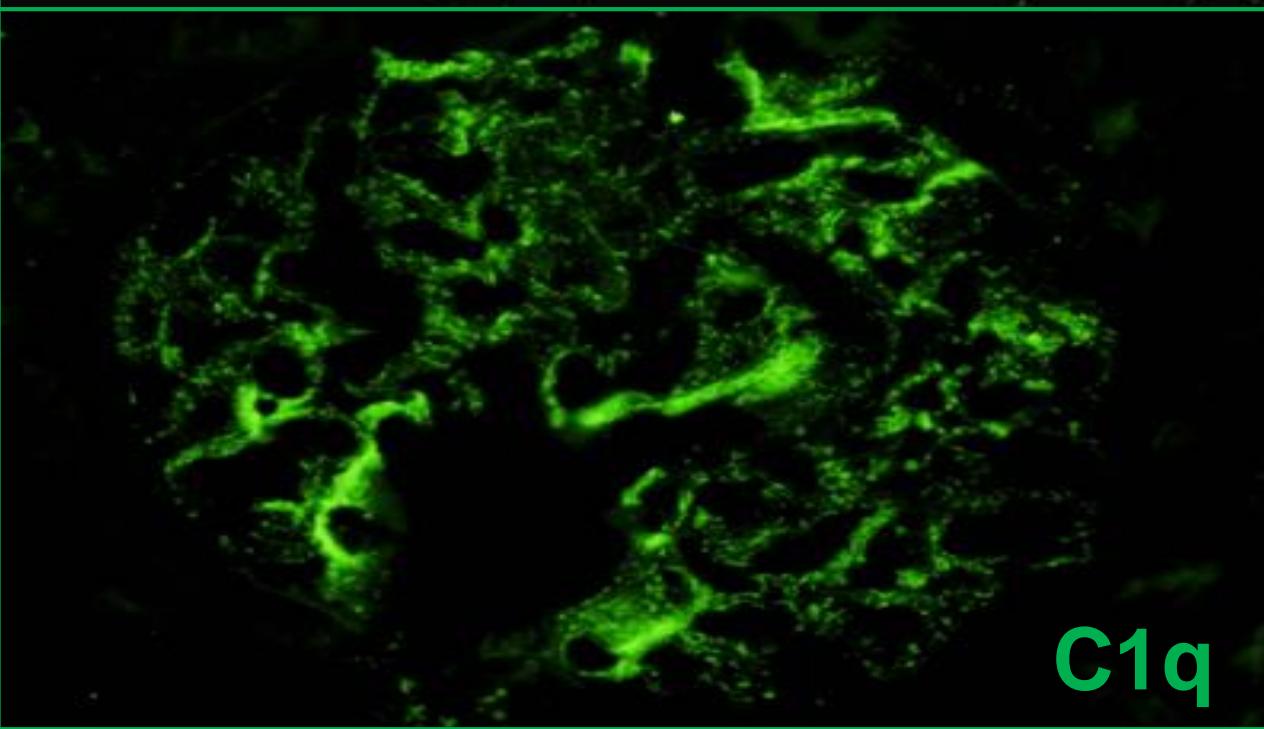
IgG



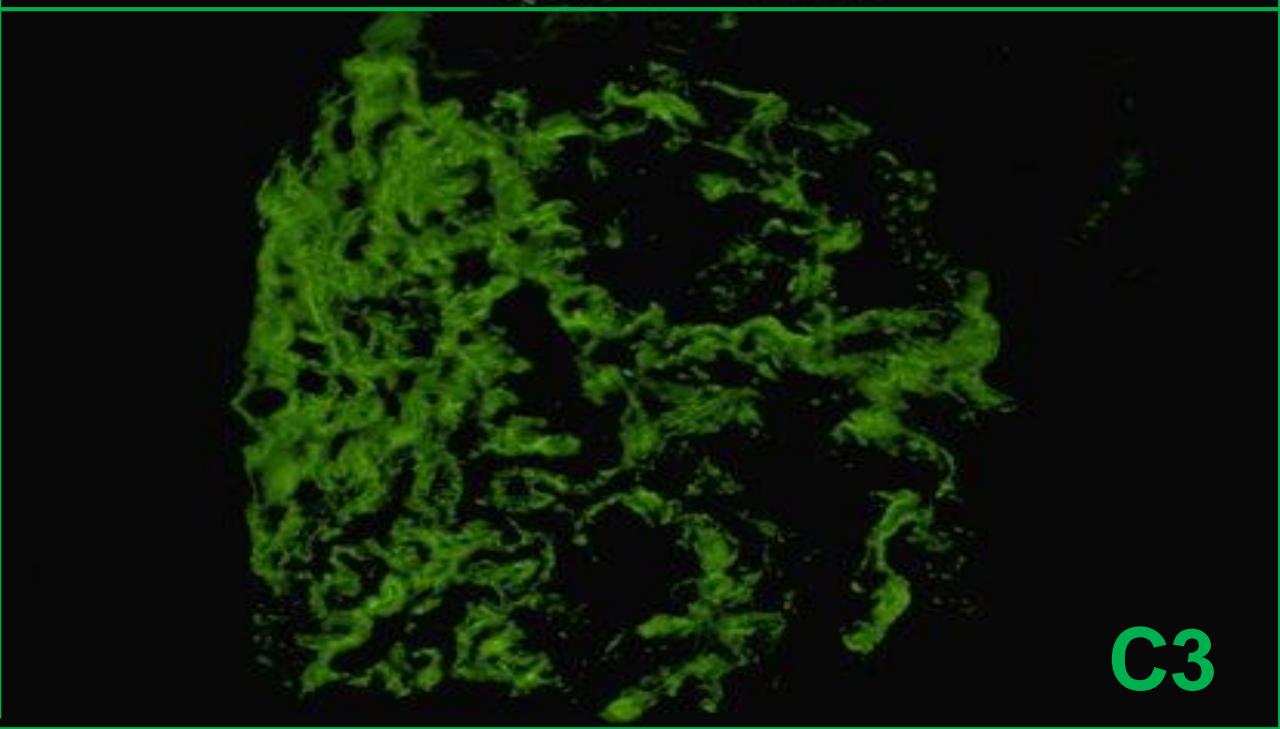
IgM



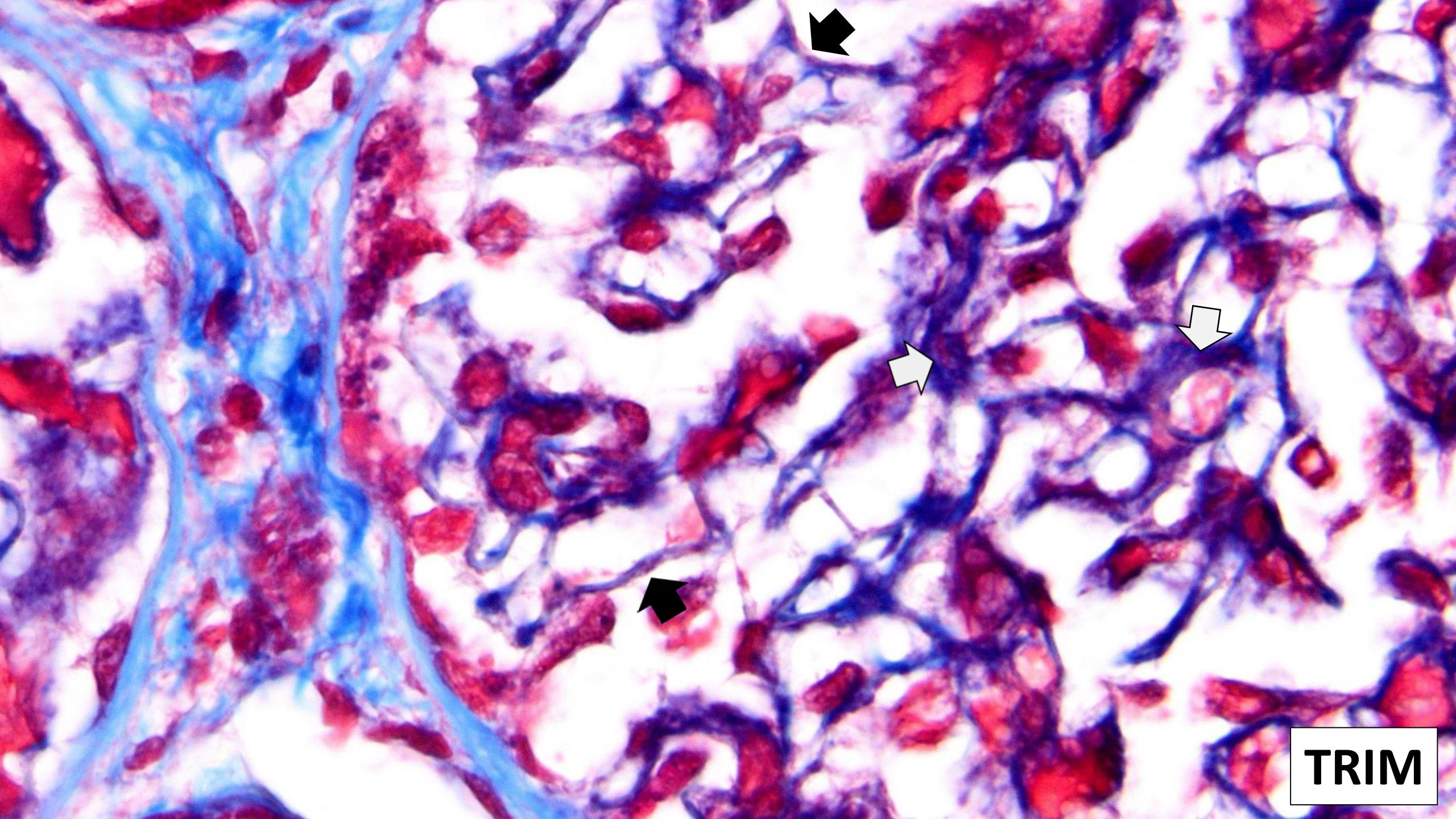
IgA



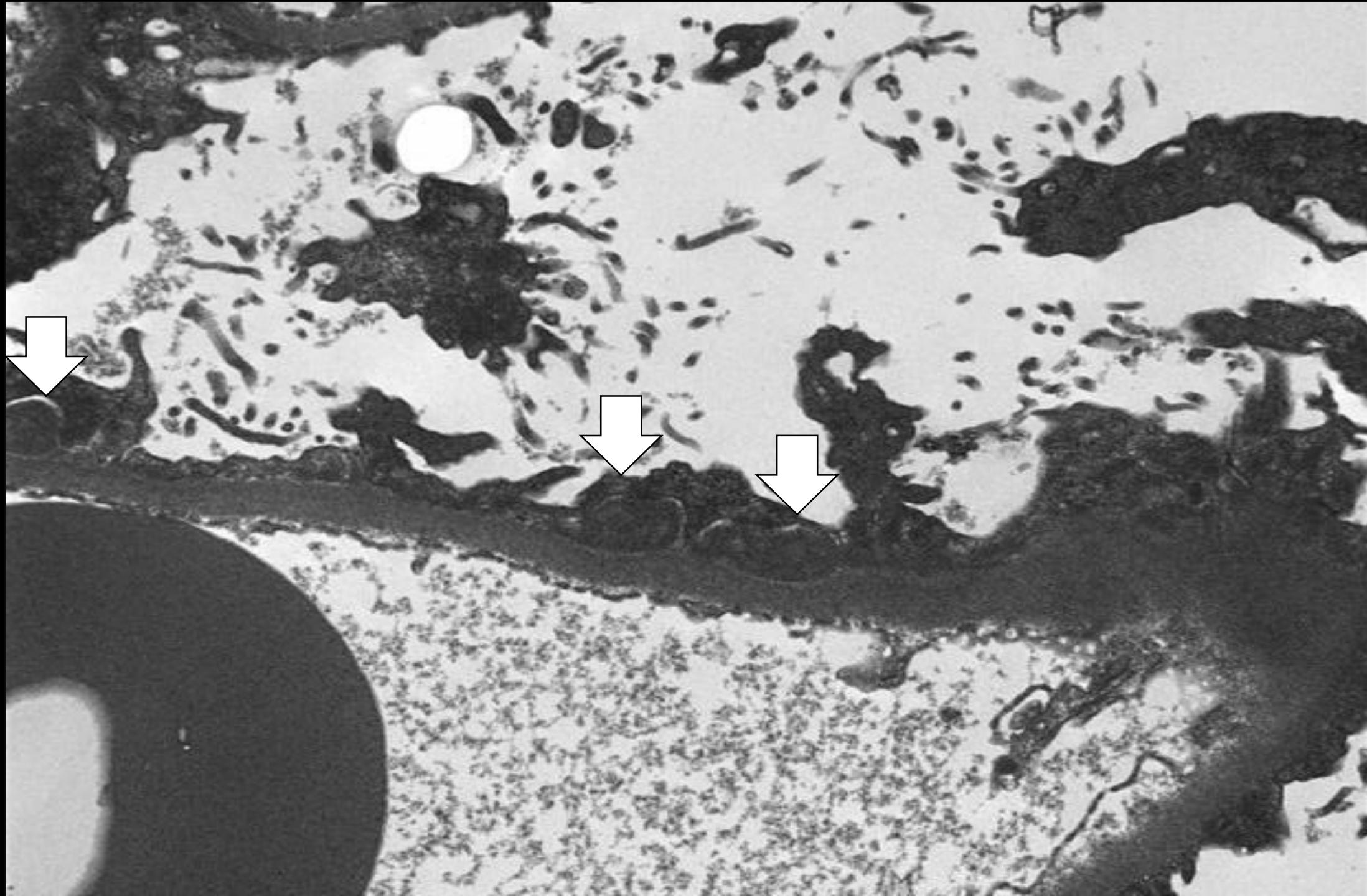
C1q

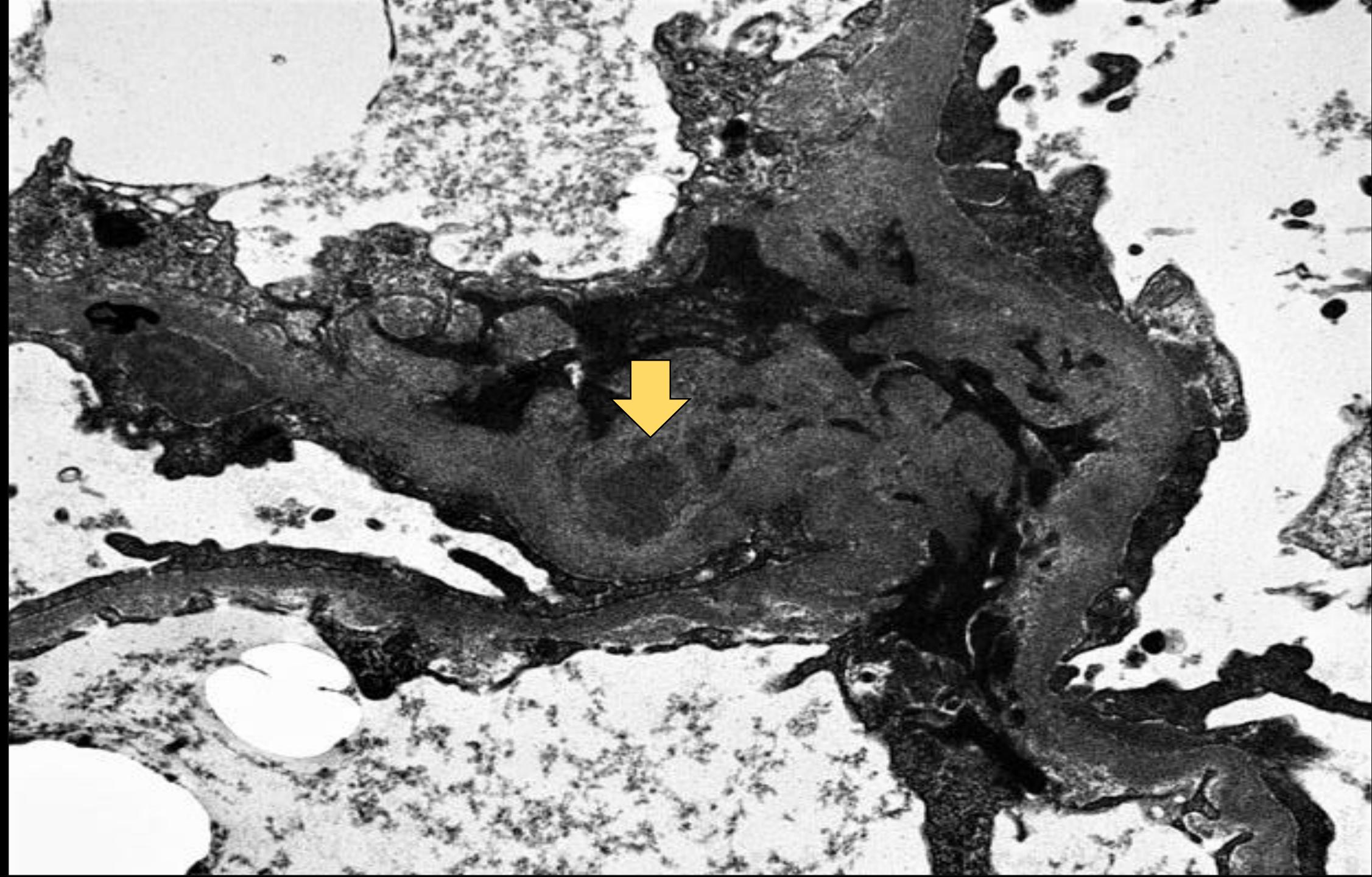


C3

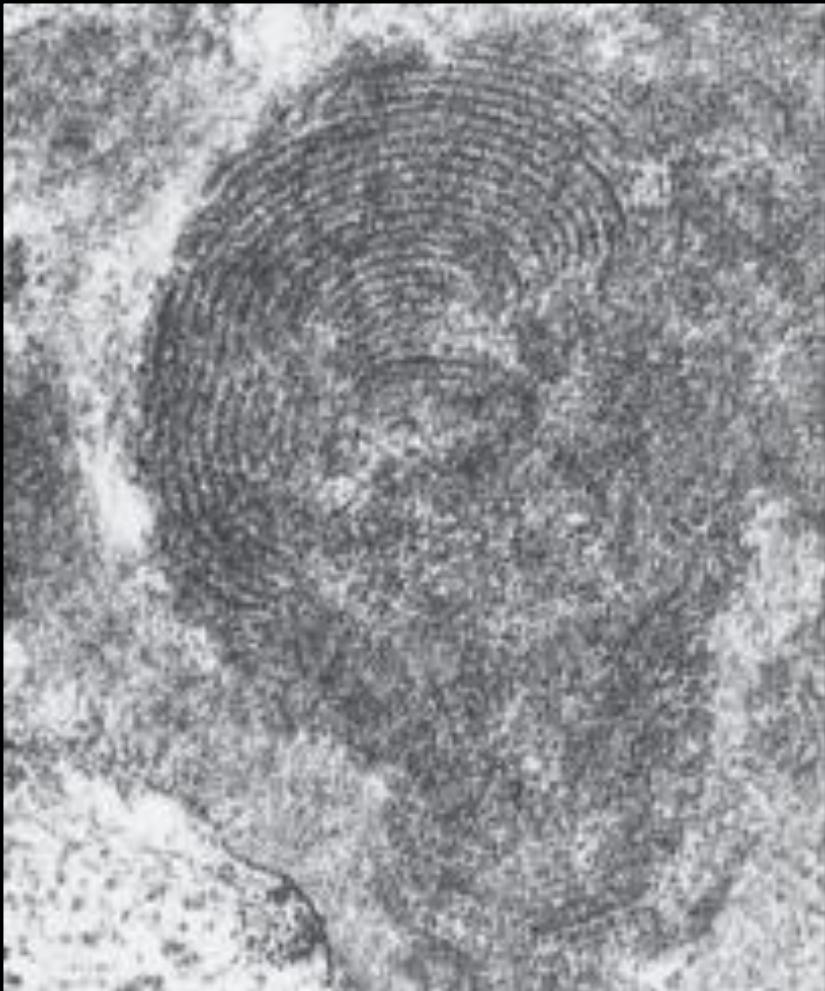


TRIM

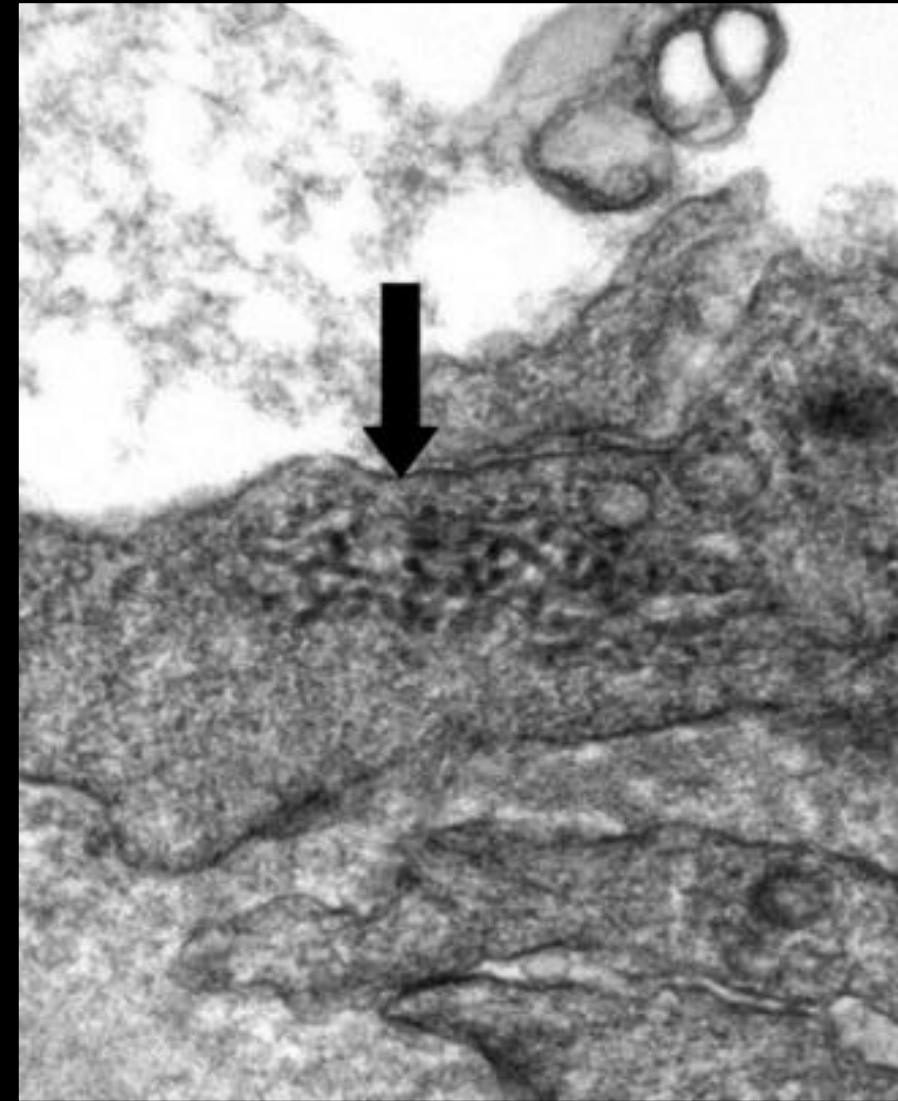




AUSENCIA DE ...



DEPÓSITOS ORGANIZADOS
O 'FINGERPRINTS'



CUERPOS TÚBULO-RETICULARES
ENDOTELIALES

MICROSCOPIA CONVENCIONAL

- Glomérulos con alteraciones morfológicas menores
- Depósitos fucsinofílicos subepiteliales y mesangiales

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

- Depósitos subepiteliales y mesangiales
- Signos asociados de daño podocitario

MICROSCOPIA DE FLUORESCENCIA

- Depósitos finamente granulares parietales de IgG
- Depósitos mesangiales y parietales de tipo **“full house”**

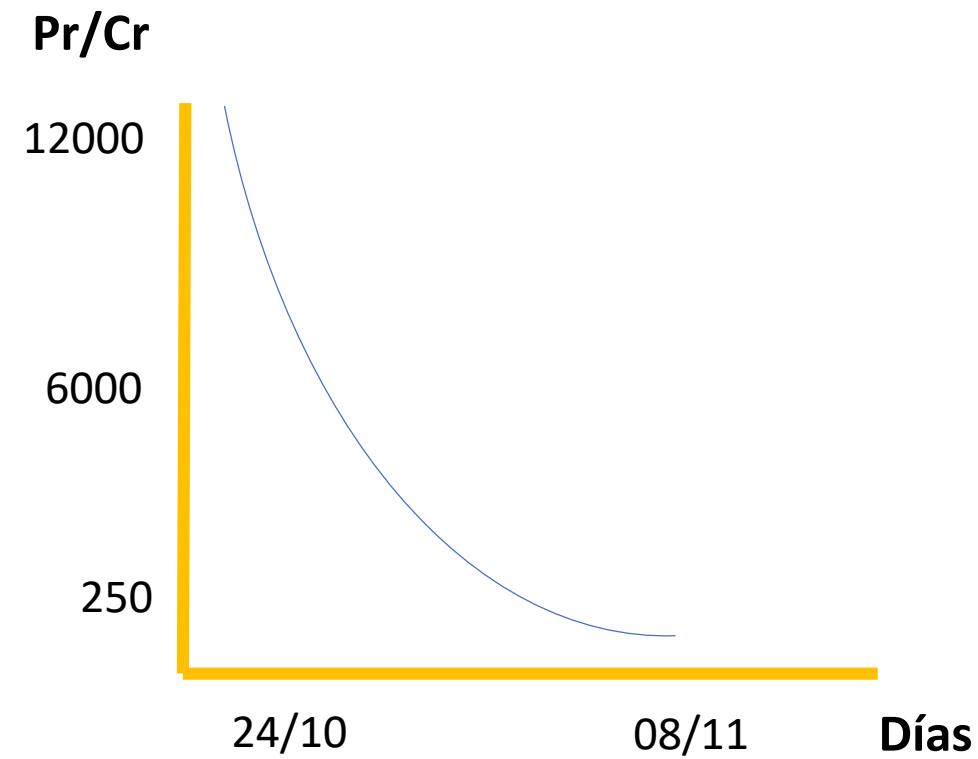
DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

- Síndrome nefrótico
- Ausencia de criterios clínicos o serológicos de LES
- **Sífilis activa**





2.4 MU Penicilina G Benzatina i.m.
IECA + estatinas + furosemida
!!!ESTO NO ES UN LUPUS!!!



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



NEFROPATÍA LÚPICA CLASE V	NEFROPATÍA MEMBRANOSA SECUNDARIA	GMNF MESANGIOCAPILAR III VARIANTE BURKHOLDER
Depósitos parietales y mesangiales Patrón “full house” Tinción mesangial de C1q	Depósitos predominantes subepiteliales de IgG con depósitos mesangiales asociados Infección activa asociada Remisión rápida con antibiótico	Depósitos parietales y mesangiales Asociada a infección como “trigger”
Ausencia de signos al ME específicos de LES No criterios clínicos ni serológicos de LES	Patrón “full house”	No proliferación mesangial Ausencia de depósitos subendoteliales o intramembranosos Ausencia de hematuria

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



NEFROPATÍA LÚPICA CLASE V	NEFROPATÍA MEMBRANOSA SECUNDARIA	GMNF MESANGIOCAPILAR III VARIANTE BURKHOLDER
Depósitos parietales y mesangiales Patrón “full house” Tinción mesangial de C1q	Depósitos predominantes subepiteliales de IgG con depósitos mesangiales asociados Infección activa asociada Remisión rápida con antibiótico	Depósitos parietales y mesangiales Asociada a infección como “trigger”
Ausencia de signos al ME específicos de LES No criterios clínicos ni serológicos de LES	Patrón “full house”	No proliferación mesangial Ausencia de depósitos subendoteliales o intramembranosos Ausencia de hematuria

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



NEFROPATÍA LÚPICA CLASE V	NEFROPATÍA MEMBRANOSA SECUNDARIA	GMNF MESANGIOCAPILAR III VARIANTE BURKHOLDER
Depósitos parietales y mesangiales Patrón “full house” Tinción mesangial de C1q	Depósitos predominantes subepiteliales de IgG con depósitos mesangiales asociados Infección activa asociada Remisión rápida con antibiótico	Depósitos parietales y mesangiales Asociada a infección como “trigger”
Ausencia de signos al ME específicos de LES No criterios clínicos ni serológicos de LES	Patrón “full house”	No proliferación mesangial Ausencia de depósitos subendoteliales o intramembranosos Ausencia de hematuria

PATRÓN “FULL HOUSE”

Case Reports

> Case Rep Nephrol. 2021 Dec 28;2021:9043003. doi: 10.1155/2021/9043003.

eCollection 2021.

An Interesting Case of Nonlupus Full-House Nephropathy

Satyanand Sathi ¹, Alok Sharma ², Anil Kumar Garg ¹, Virendra Singh Saini ¹, Manoj Kumar Singh ¹, Devinder Vohra ¹, Arvind Trivedi ¹

Full-house immunofluorescence and endothelial tubuloreticular inclusions are known as characteristic features of lupus nephritis. However, both features are not pathognomonic for lupus nephritis. A kidney biopsy specimen showing full-house immunofluorescence pattern in the absence of autoantibodies and classical clinical features of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is now considered as nonlupus full-house nephropathy (FHN). Nonlupus FHN may be idiopathic or due to other disease processes known as secondary nonlupus FHN. Here, we report the case of a 36-year-old female who presented with nephrotic proteinuria with bland urine sediment. Additional analyses revealed normal serum antinuclear antibody (ANA), normal anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibodies, and normal serum C3 and C4 levels. A renal biopsy showed a normal-appearing glomerulus without any proliferation or capillary wall thickening and widespread glomerular immune deposits (full-house effect; IgA, IgG, IgM, C3, and C1Q) on direct immunofluorescence. Renal electron microscopy showed diffuse effacement of visceral epithelial cell foot processes and mesangial electron dense deposits. The patient was diagnosed as nonlupus FHN. There is a controversial role of steroids and other immunosuppressive drugs in the treatment of nonlupus FHN patients, but our case patient responded favourably to steroid therapy. The term nonlupus FHN can be used as an umbrella term for patients who do not satisfy the clinical and serological criteria of SLE.

PATRÓN “*FULL HOUSE*”

› Indian J Nephrol. 2020 Sep-Oct;30(5):301-306. doi: 10.4103/ijn.IJN_91_18. Epub 2020 Aug 27.

Clinicopathological Pattern of Non-lupus Full House Nephropathy

Asif S Wani ¹, Zafirah Zahir ², Amit Gupta ¹, Vinita Agrawal ²

Results: Among 498 patients with full house immunofluorescence, 81 patients had no clinical or serological evidence of SLE at the time of renal biopsy or at any time during follow up. The prevalence of non-lupus FHN in this study was 19.4%, and the major diagnoses were membranous nephropathy (25.9%), IgAN (22.2%), MPGN (14.8%), DPGN (12.3%), Crescentic GN (12.3%), Amyloidosis (8.6%), C1q nephropathy (3.7%).

Conclusions: Full-house nephropathy (FHN), not otherwise suggestive of lupus nephritis, can also be found in a number of other conditions. Non-lupus full house nephropathy is an umbrella term for such cases which do not satisfy the standard criteria of SLE. This will prevent misclassifying these patients into SLE and further prevent them from unnecessary immunosuppression protocols.

Keywords: C1q Nephropathy; full house nephropathy; immunofluorescence; lupus nephritis; membranous nephropathy.

Copyright: © 2020 Indian Journal of Nephrology.

PATRÓN “FULL HOUSE” Y SÍFILIS

Case report

Not all that is 'full house' is systemic lupus erythematosus: a case of membranous nephropathy due to syphilis infection

Moira Marie Scaperotti,¹ DongHyang Kwon,² Bhaskar V Kallakury,² Virginia Steen¹

Scaperotti MM et alV. Not all that is 'full house' is systemic lupus erythematosus: a case of membranous nephropathy due to syphilis infection. BMJ Case Rep. 2021 Aug 19;14(8):e244466. doi: 10.1136/bcr-2021-244466.

SUMMARY

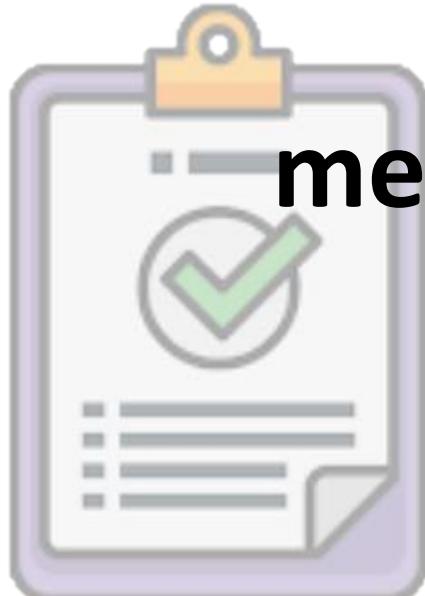
We describe an unusual case of membranous nephropathy precipitated by syphilis infection in a patient without systemic lupus erythematosus (SLE). A previously healthy 20-year-old man presented with leg and facial swelling. Laboratory investigation revealed nephrotic range proteinuria, acute kidney injury, hypocomplementaemia and a highly positive rapid plasma reagin. Kidney biopsy showed membranous nephropathy with 'full-house' immunofluorescence (IgG, IgA, IgM, C1q and C3), mimicking lupus nephritis class Vb. However, the patient had no features of SLE and had negative antinuclear and anti-double-stranded DNA antibodies. He was treated with high-dose methylprednisolone and mycophenolate mofetil for lupus nephritis and with penicillin for syphilis. After 2months of therapy, his proteinuria resolved, and his renal function and C4 level normalised. This case illustrates that syphilis infection can be a mimicker of lupus nephritis. A literature review suggests that ful-house nephropathy may occur independently of lupus nephritis and may or may not develop into SLE.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

NEFROPATÍA LÚPICA CLASE V	NEFROPATÍA MEMBRANOSA SECUNDARIA	GMNF MESANGIOCAPILAR III VARIANTE BURKHOLDER
Depósitos parietales y mesangiales Patrón “full house” Tinción mesangial de C1q	Depósitos predominantes subendoteliales de IgG con depósitos mesangiales asociados Infección activa asociada Remisión rápida con antibiótico	Depósitos parietales y mesangiales Asociada a infección como “trigger”
Ausencia de signos al ME específicos de LES No criterios clínicos ni serológicos de LES	Patrón “full house”	Ausencia de depósitos subendoteliales o intramembranosos Ausencia de hematuria

DIAGNÓSTICO FINAL

Glomerulopatía mediada por **depósitos inmunes subepiteliales y mesangiales**, con alteraciones morfológicas glomerulares menores, **compatible con nefropatía membranosa secundaria a sífilis en estadio inicial (I)**



NEFROPATÍAS POR SÍFILIS

SÍFILIS CONGÉNITA

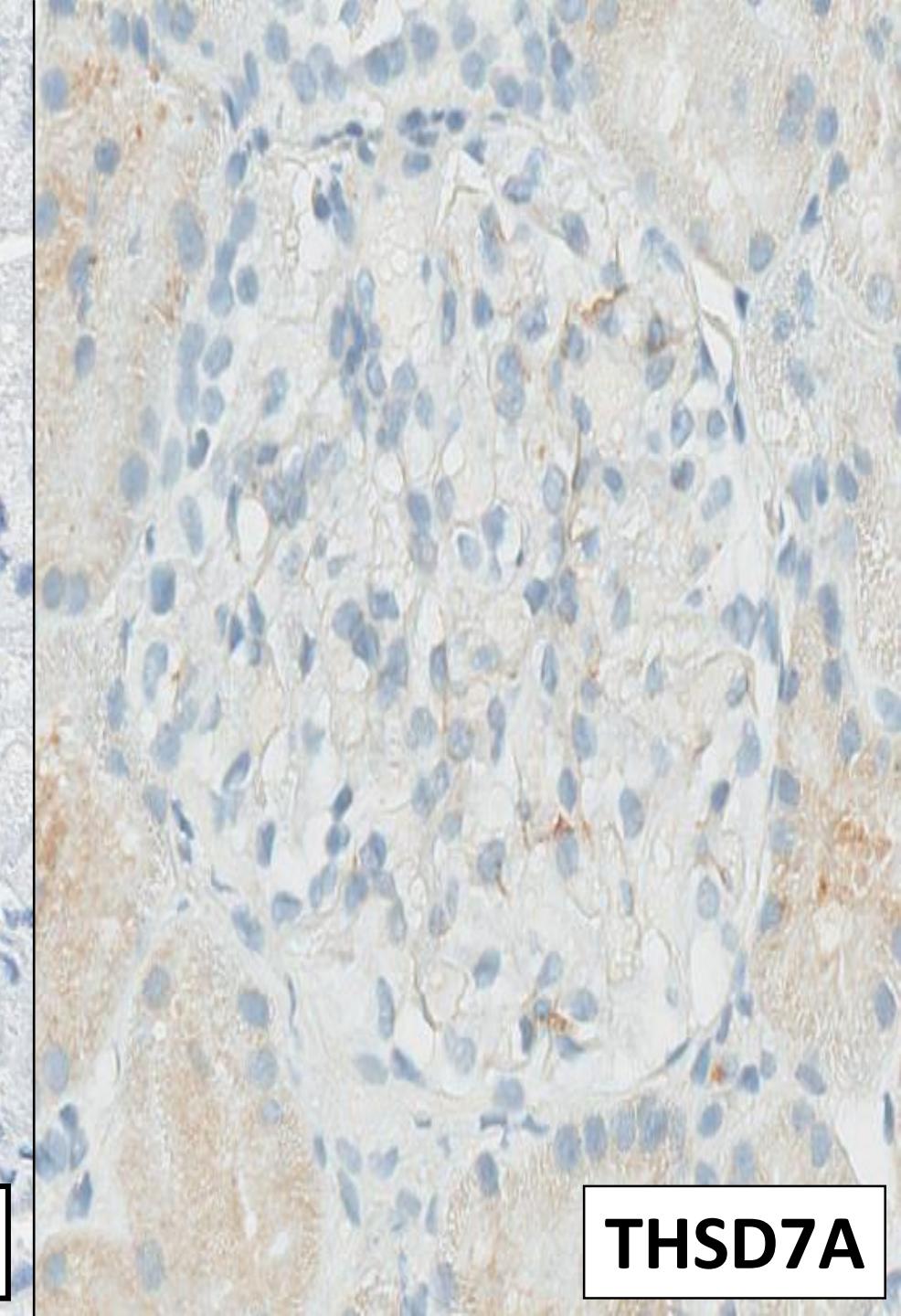
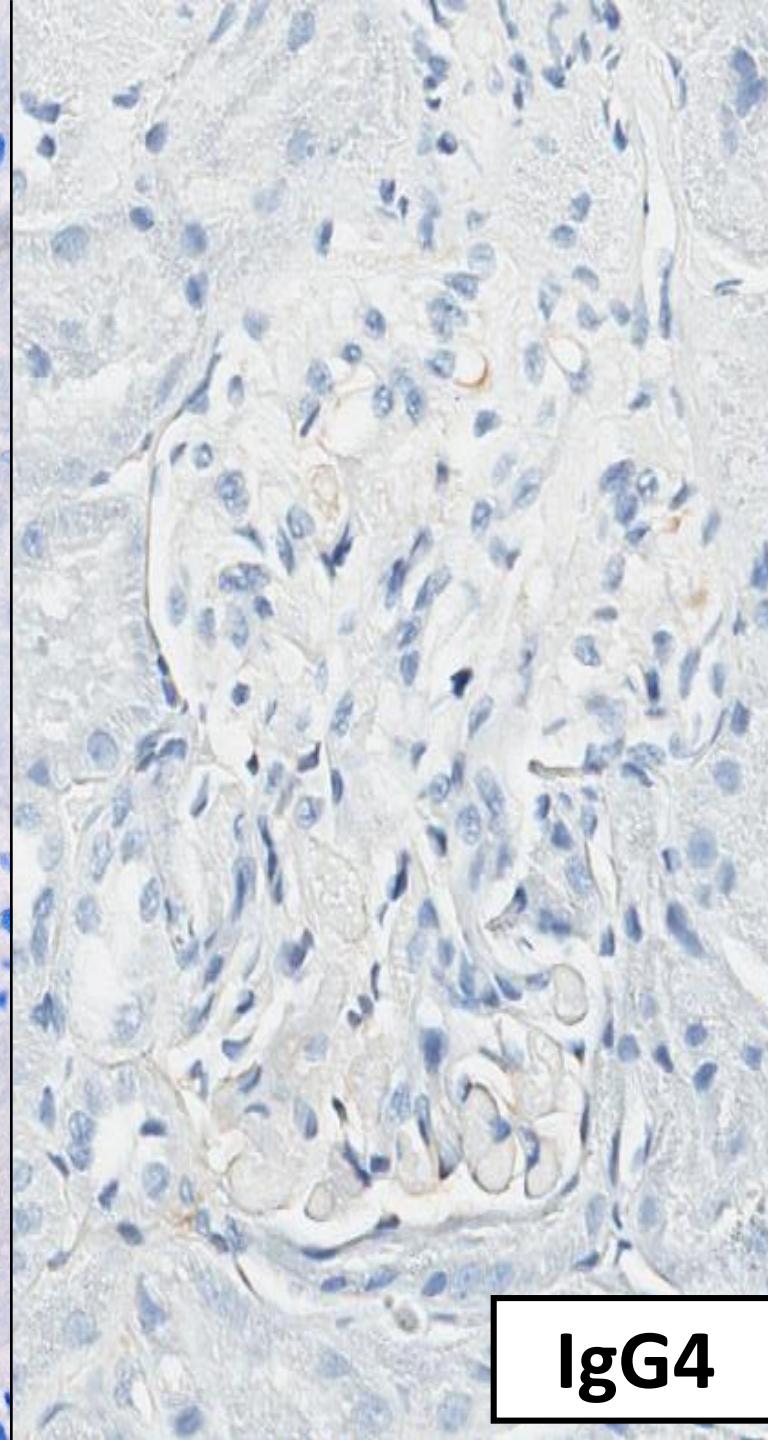
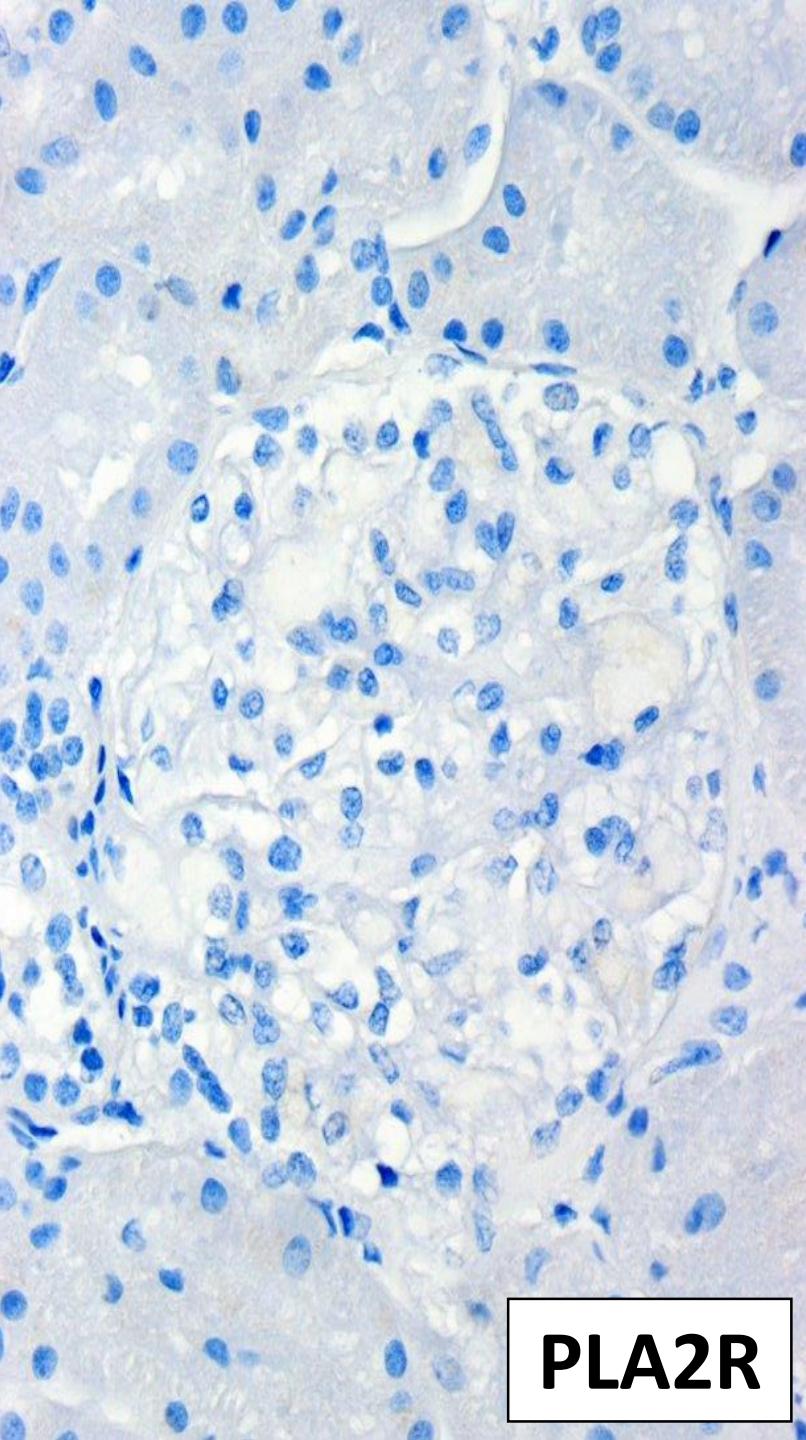


SÍFILIS ADQUIRIDA

- El *T. pallidum* atraviesa la membrana hemato-placentaria
- Muerte intraútero, muerte post-neonatal y deformidades
- El microorganismo puede alcanzar el riñón fetal
 - Nefropatía membranosa
 - Nefritis tubulointersticial en mortinatos*
- *Demostración del microorganismo mediante tinciones de Warthin-Starry o Steiner
- El *T. pallidum* se disemina por sangre y alcanza el riñón o lesiona el glomérulo con depósitos Ag-Ac
 - **Nefropatía membranosa**
 - GM proliferativa difusa +/- semilunas
 - Enfermedad por cambios mínimos
 - Nefritis tubulointersticial con células plasmáticas
 - Formación de “gomas” sifilíticos (hallazgo tardío).

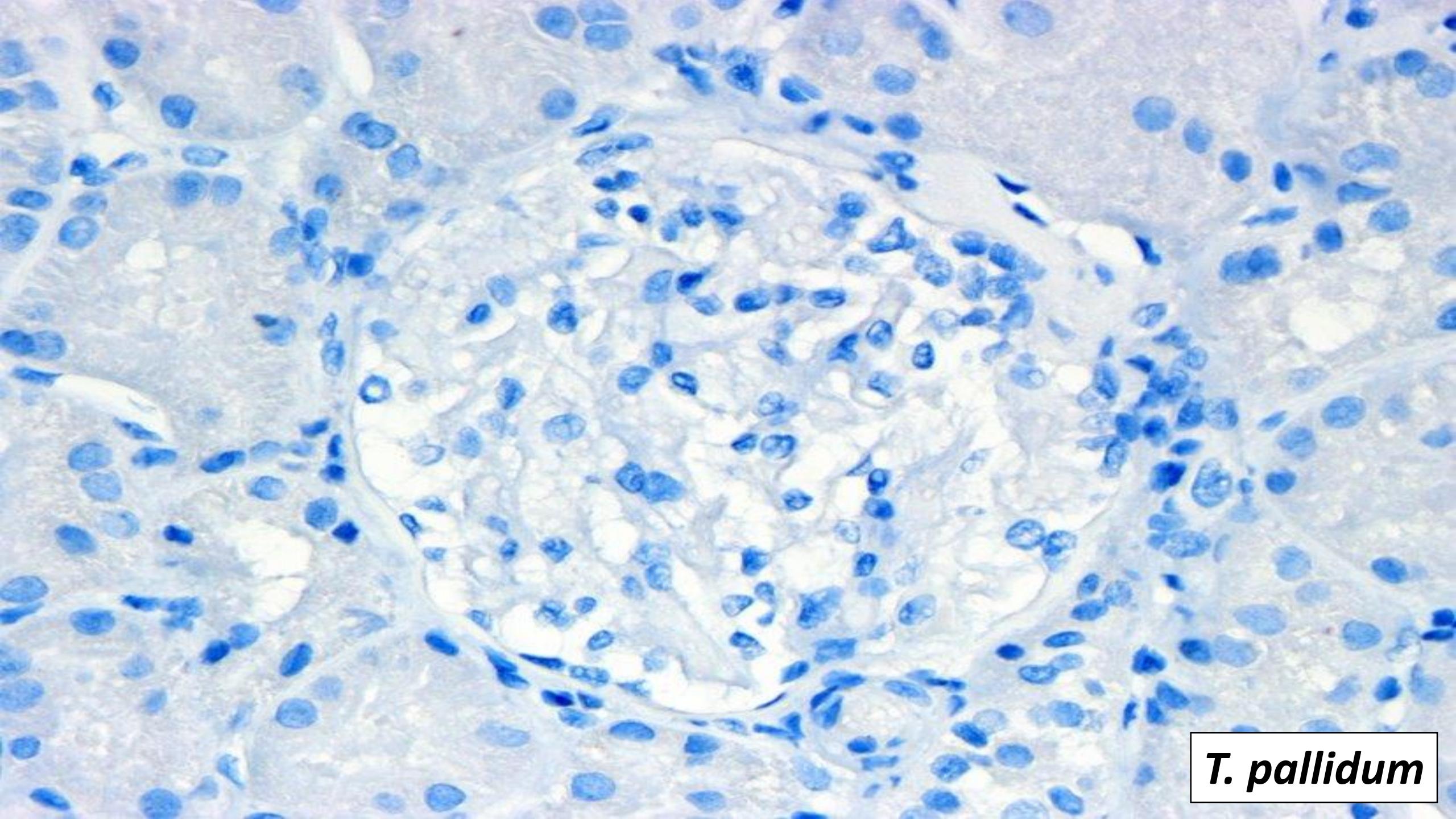
NEFROPATÍA MEMBRANOSA 2^a A SÍFILIS

- La *nefropatía membranosa* es la forma afectación renal **más común** de la sífilis
- Patrón membranoso, generalmente **en estadio I** de la clasificación de Ehrenreich y Churg
- En ocasiones aspecto apolillado de la basal capilar, “*spikes*” raras
- Asocia +/- hipercelularidad mesangial
- Depósitos parietales dominantes de IgG, generalmente **subtipo IgG1**
- **Depósitos mesangiales acompañantes**, en algunos casos de tipo “*full house*”
- Ausencia del microorganismo mediante tinciones especiales o en ME
- PLA2R, NELL1, THSD7A e IgG4 negativos por IHQ (DxD membranosa 1^a y 2^a neoplásica)
- Detección ocasional de Ag de *T. pallidum* mediante IHQ (similar al VHB)
- Recientemente identificado NDNF como antígeno implicado



NEFROPATÍA MEMBRANOSA 2^a A SÍFILIS

- La *nefropatía membranosa* es la forma afectación renal **más común** de la sífilis
- Patrón membranoso, generalmente **en estadio I** de la clasificación de Ehrenreich y Churg
- En ocasiones aspecto apolillado de la basal capilar, “*spikes*” raras
- Asocia +/- hipercelularidad mesangial
- Depósitos parietales dominantes de IgG, generalmente **subtipo IgG1**
- **Depósitos mesangiales acompañantes**, en algunos casos de tipo “*full house*”
- Ausencia del microorganismo mediante tinciones especiales o en ME
- PLA2R, NELL1, THSD7A e IgG4 negativos por IHQ (DxD membranosa 1^a y 2^a neoplásica)
- Detección ocasional de Ag de *T. pallidum* mediante IHQ (similar al VHB)
- Recientemente identificado NDNF como antígeno implicado



T. pallidum

NEFROPATÍA MEMBRANOSA 2^a A SÍFILIS

- La *nefropatía membranosa* es la forma afectación renal **más común** de la sífilis
- Patrón membranoso, generalmente **en estadio I** de la clasificación de Ehrenreich y Churg
- En ocasiones aspecto apolillado de la basal capilar, “*spikes*” raras
- Asocia +/- hipercelularidad mesangial
- Depósitos parietales dominantes de IgG, generalmente **subtipo IgG1**
- **Depósitos mesangiales acompañantes**, en algunos casos de tipo “*full house*”
- Ausencia del microorganismo mediante tinciones especiales o en ME
- PLA2R, NELL1, THSD7A e IgG4 negativos por IHQ (DxD membranosa 1^a y 2^a neoplásica)
- Detección ocasional de Ag de *T. pallidum* mediante IHQ (similar al VHB)
- Recientemente identificado NDNF como antígeno implicado

ANTÍGENO NDNF EN SÍFILIS

> J Am Soc Nephrol. 2023 Mar 1;34(3):374-384. doi: 10.1681/ASN.0000000000000061.

Epub 2023 Jan 13.

Membranous Nephropathy in Syphilis is Associated with Neuron-Derived Neurotrophic Factor

Sanjeev Sethi ¹, Benjamin Madden ², Marta Casal Moura ³, Raman Deep Singh ⁴, Samih H Nasr ¹,
Jean Hou ⁵, Alok Sharma ⁶, Karl A Nath ⁴, Ulrich Specks ³, Fernando C Fervenza ⁴, Mark Haas ⁵

Abstract

Significance statement: Syphilis is a common worldwide sexually transmitted infection. Proteinuria may occur in patients with syphilis. Membranous nephropathy (MN) is the most common cause of proteinuria in syphilis. The target antigen of MN in syphilis is unknown. This study shows that MN in syphilis is associated with a novel target antigen called neuron-derived neurotrophic factor (NDNF). NDNF-associated MN has distinctive clinical and pathologic manifestations and NDNF appears to be the target antigen in syphilis-associated MN.

Background: Syphilis is a common sexually transmitted infection. Membranous nephropathy (MN) is a common cause of proteinuria in syphilis. The target antigen is not known in most cases of syphilis-associated MN.

Methods: We performed laser microdissection of glomeruli and mass spectrometry (MS/MS) in 250 cases (discovery cohort) of phospholipase A2 receptor-negative MN to identify novel target antigens. This was followed by immunohistochemistry/confocal microscopy to localize the target antigen along the glomerular basement membrane (GBM). Western blot analyses using IgG eluted from frozen biopsy tissue were performed to detect binding to target antigen.

Results: MS/MS studies of the discovery cohort revealed high total spectral counts of a novel protein, neuron-derived neurotrophic factor (NDNF), in three patients: one each with syphilis and hepatitis B, HIV (syphilis status not known), and lung tumor. Next, MS/MS studies of five cases of syphilis-MN (validation cohort) confirmed high total spectral counts of NDNF (average 45 ± 20.4) in all (100%) cases. MS/MS of 14 cases of hepatitis B were negative for NDNF. All eight cases of NDNF-associated MN were negative for known MN antigens. Electron microscopy showed stage I MN in all cases, with superficial and hump-like deposits without GBM reaction. IgG1 was the dominant IgG subtype on MS/MS and immunofluorescence microscopy. Immunohistochemistry/confocal microscopy showed granular staining and colocalization of NDNF and IgG along GBM. Western blot analyses using eluate IgG of NDNF-MN showed binding to both nonreduced and reduced NDNF, while IgG eluate from phospholipase A2 receptor-MN showed no binding.

Conclusion: NDNF is a novel antigenic target in syphilis-associated MN.

CONCLUSIONES

- Se debe considerar una **nefropatía membranosa secundaria** en aquellos casos que asocien hipercelularidad o depósitos mesangiales
- Las nefropatías membranosas secundarias pueden plantear diagnósticos diferenciales con la nefropatía lúpica clase V y GMNF mesangiocapilares tipo III
- El patrón de depósitos glomerulares en “**full house**” no es exclusivo de la nefropatía lúpica
- Aparición creciente de nuevos antígenos implicados tanto en la patogénica de nefropatías membranosas 1^a y 2^a (**NDNF** como marcador IHQ de nefropatía membranosa secundaria a **sífilis**)
- Importancia de la **correlación clínica** y de la interacción con el nefrólogo o el clínico en presencia de hallazgos discordantes

CONCLUSIONES

- Se debe considerar una **nefropatía membranosa secundaria** en aquellos casos que asocien hipercelularidad o depósitos mesangiales
- Las nefropatías membranosas secundarias pueden plantear diagnósticos diferenciales con la nefropatía lúpica clase V y GMNF mesangiocapilares tipo III
- El patrón de depósitos glomerulares en “**full house**” **no es exclusivo** de la nefropatía lúpica
- Aparición creciente de nuevos antígenos implicados tanto en la patogénica de nefropatías membranosas 1^ª y 2^ª (**NDNF** como marcador IHQ de nefropatía membranosa secundaria a **sífilis**)
- Importancia de la **correlación clínica** y de la interacción con el nefrólogo o el clínico en presencia de hallazgos discordantes

CONCLUSIONES

- Se debe considerar una **nefropatía membranosa secundaria** en aquellos casos que asocien hipercelularidad o depósitos mesangiales
- Las nefropatías membranosas secundarias pueden plantear diagnósticos diferenciales con la nefropatía lúpica clase V y GMNF mesangiocapilares tipo III
- El patrón de depósitos glomerulares en “**full house**” **no es exclusivo** de la nefropatía lúpica
- Aparición creciente de nuevos antígenos implicados tanto en la patogénica de nefropatías membranosas 1^a y 2^a (**NDNF** como marcador IHQ de nefropatía membranosa secundaria a **sífilis**)
- Importancia de la **correlación clínica** y de la interacción con el nefrólogo o el clínico en presencia de hallazgos discordantes



Agradecimientos:
Javier Gimeno Beltrán