

# Glomerulopatía membranosa

Dres. Luis Vilardo, Nelson Acosta, Nelson Mazzuchi

*Se analizan diferentes aspectos de la glomerulopatía membranosa en relación a una casuística de nuestro medio, haciendo referencia a la existencia de formas secundarias que deben incentivar al clínico en su detección.*

*Se discute la patogenia y se señala la importancia de la presencia de inmunocomplejos tanto en las formas clínicas como experimentales. Se refiere que la frecuencia entre las glomerulopatías primarias del adulto en nuestro medio es 11.6%. Se señala que la presentación clínica más frecuente es el síndrome nefrótico y que la evolución habitual es lenta y progresiva, con remisiones y exacerbaciones.*

*Se destaca que existe relación entre la progresión del deterioro de la función renal y varios parámetros: la importancia de las lesiones intersticiales, la severidad de la proteinuria y la presencia de hipertensión arterial.*

**Palabras clave:**

Glomerulopatía membranosa  
Síndrome nefrótico  
Lupus eritematoso sistémico

**Dr. Luis Vilardo**

Asistente del Depto. de Nefrología.

**Dr. Nelson Acosta**

Médico colaborador del Depto. de Nefrología.

**Dr. Nelson Mazzuchi**

Profesor del Depto. de Nefrología.

La glomerulopatía membranosa (GM) es una enfermedad glomerular caracterizada histológicamente por el engrosamiento difuso de la membrana basal del capilar glomerular y por la presencia de inmunocomplejos en el espacio subepitelial. Esta entidad también ha sido denominada glomerulonefritis epimembranosa, perimembranosa o extramembranosa, términos que destacan la localización de los inmunocomplejos. Clínicamente se caracteriza por la presencia de proteinuria, que la mayor parte de las veces es de rango nefrótico. Se reconocen dos grandes grupos de GM: la "idiopática", entidad anatomoclínica sin etiopatogenia conocida, y la "secundaria", vinculada a agentes infecciosos o exposición a drogas o epifenómeno de una afección sistémica.

En el cuadro I se refiere una lista de enfermedades que pueden ser causa de GM. Entre ellas, las más frecuentes son: el lupus eritematoso sistémico (LES), la hepatitis B, los neoplasmas y las sales de oro, causas en conjunto dan lugar a más de 75% de las GM secundarias (1). Aunque el número de entidades reconocidas aumenta en forma permanente, todavía más de 80% de las GM son catalogadas como idiopáticas.

Trabajo realizado por el Depto. de Nefrología. Hospital de Clínicas. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo - Uruguay.

**Correspondencia:**

Dr. Luis Vilardo

Depto. de Nefrología. Hospital de Clínicas. Av. Italia s/n. Montevideo - Uruguay.

## Epidemiología

La GM es una de las glomerulopatías más frecuentes en el adulto. La frecuencia entre los síndromes nefróticos del adulto se ha valorado en 25% en una revisión de 920 biopsias de varias series con variaciones entre 8% y 42% (2). La frecuencia de GM entre las glomerulopatías primitivas del adulto, en la experiencia del Centro de Nefrología, en un total de 256 estudios histológicos, fue 11.6%, similar a la comunicada por otros autores (3).

Aunque la GM puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente en el adulto y 80 a 90% de los pacientes tienen más de 30 años en el momento del diagnóstico (1,2). La frecuencia de GM en pacientes nefróticos mayores de 50 años se ha estimado entre 35% y 40% (2).

En los niños la lesión glomerular mínima es la causa habitual del síndrome nefrótico, pero la GM puede observarse, sobre todo, en niños mayores. En niños nefróticos, la frecuencia de GM varía entre 1.4% y 2.7% (4,5).

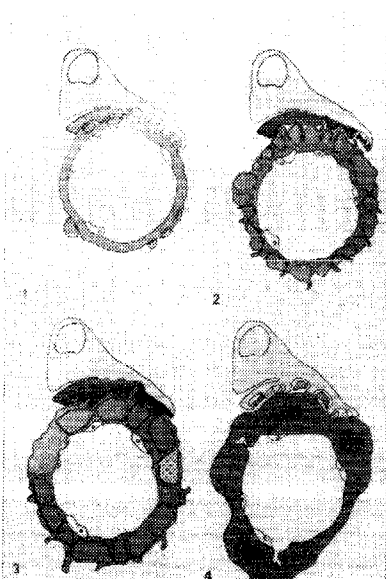
Se han señalado diferencias geográficas con alta incidencia en Japón y en África. La mayor frecuencia en los niños japoneses se ha atribuido a la presencia de portadores o enfermos de hepatitis B (6). En África la hepatitis también es frecuente, al igual que la asociación con malaria, y se ha postulado que el uso de cremas para la piel con compuestos mercuriales pueda ser otro factor patogénico (7).

## Histopatología

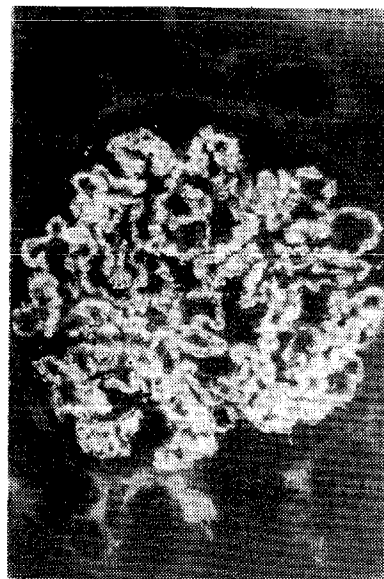
Histológicamente se define por un engrosamiento difuso



**Figura 1.** Glomerulopatía membranosa estadio III. Las flechas indican asas capilares engrosadas por crecimiento espicular de la membrana basal que engloba en ocasiones los depósitos epimembranosos conformando imágenes anulares "en cadena". Técnica de metenamina argéntica (x 600).



**Figura 2.** Representación esquemática de la glomerulopatía membranosa. Del 1 al 4 se observa el crecimiento espicular de la membrana basal que engloba los depósitos epimembranosos hasta incorporarlos totalmente. Tomado de Churg J: Renal Disease. Tokio, Igaku - Shoin, 1982.



**Figura 3.** Glomerulopatía membranosa. Técnica de inmunofluorescencia. Depósitos granulares de IgG a lo largo de las asas capilares (x 200).

de las paredes capilares a expensas de depósitos subepiteliales y deformaciones de la membrana basal, que proyecta espículas que se interdigitan entre los depósitos.

### Microscopía óptica

Típicamente, los glomérulos presentan un aspecto rígido con engrosamiento de las paredes capilares por depósitos proteináceos pequeños y redondeados que se tiñen de rojo con el tricrómico, ubicados por fuera de la membrana basal. Esta a su vez emite proyecciones entre los depósitos, llamadas espículas, que se observan claramente con técnicas argénticas dando un aspecto erizado a la membrana basal (figura 1).

Habitualmente el mesangio no se afecta aunque una moderada proliferación celular puede ocasionalmente estar presente. Esta alteración es más frecuente cuando existe enfermedad sistémica como el LES. Las células epiteliales pueden estar hipertróficas y contener gotas hialinas en el citoplasma. En pocos casos se observan semilunas en el espacio urinario, pudiendo presentarse con un cuadro clínico de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En la fase temprana de la enfermedad, los glomérulos pueden presentarse ópticamente normales, aun con las técnicas especiales. En estos casos la inmunofluorescencia o la microscopía electrónica son imprescindibles para establecer el diagnóstico. En las fases tardías el engrosamiento parietal capilar compromete la luz ocluyéndola progresivamente, llevando el glomérulo a la esclerosis.

Las lesiones túbulo-intersticiales acompañan a la afecta-

ción glomerular. En fases tempranas puede observarse edema del intersticio, atrofitosis en el epitelio tubular y cilindros hialinos. En la evolución pueden existir infiltrados mononucleares y fibrosis intersticial. La atrofia tubular se correlaciona con la esclerosis glomerular. Las células xantelásmicas pueden observarse en el intersticio al igual que en otras glomerulopatías. Las alteraciones túbulo-intersticiales severas y especialmente la presencia de infiltrado intersticial, sugieren una enfermedad sistémica o la asociación con una nefritis túbulo-intersticial alérgica.

Las alteraciones vasculares se presentan tardíamente, especialmente si existe hipertensión arterial. Los cambios más frecuentes son la hiperplasia intimal y los depósitos hialinos subendoteliales.

### Microscopía electrónica

Ehrenreich y Churg (8), en 1968, definieron cuatro estadios en microscopía electrónica (figura 2) y plantearon que los mismos correspondían a cuatro etapas del curso evolutivo de la enfermedad.

En el estadio I los depósitos subepiteliales son pequeños y dispersos, asociados con irregularidades de la superficie epitelial de la membrana basal. También se observa edema y distorsión de los podocitos.

En el estadio II, los depósitos son más grandes y numerosos, distribuidos más uniformemente en el ovillo, alcanzando incluso los espacios submesangiales. Las espículas de la membrana basal se hacen prominentes y se fusionan los pies podocitarios.

En el estadio III los depósitos electrodensos están englo-

**CUADRO I**  
Glomerulopatía membranosa. Etiologías

<b>Enfermedades sistémicas</b>	
Lupus eritematoso sistémico	Dermatomiositis
Conexivitis mixta	Sarcoidosis
<b>Infeciosas</b>	
Hepatitis B	Quiste hidático
Sífilis	Malaria
Esquistosomiasis	Filariasis
Lepra	
<b>Neoplásicas</b>	
Colon	Pulmón
Estómago	Mama
Esófago	Riñón
Linfomas	
<b>Por drogas</b>	
Sales de oro	Penicilamina
Mercurio	Probenecid
Captopril	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>Otras</b>	
Tiroiditis	Diabetes
Drepanocitosis	

bados por las espículas que los abrazan y los incorporan a la membrana basal.

En el estadio IV existe un marcado engrosamiento difuso de la membrana basal por la inclusión de los depósitos en la propia membrana. Los depósitos electrodensos son escasos a nivel mesangial y la aparición de muchos depósitos hace plantear la posibilidad de enfermedad sistémica, infecciosa, neoplásica o una reacción a drogas.

#### *Inmunofluorescencia*

La inmunofluorescencia muestra el patrón típico de esta enfermedad, con depósitos granulares difusos que dibujan el contorno de las paredes capilares (figura 3).

La IgG4, acompañada a veces de IgG1, está presente en casi todos los pacientes con glomerulopatía membranosa. La IgG3 y la IgG2 no se observan (7). El depósito de C<sub>3</sub> es poco frecuente, particularmente en los estadios precoces. La presencia de IgA, IgM y componentes de la vía directa del complemento (C<sub>4</sub>, C<sub>1q</sub>) son indicación de investigar LES.

#### **Patogenia**

Los estudios inmunohistológicos han mostrado depósitos de inmunoglobulinas en la pared capilar glomerular y se han reconocido en los depósitos glomerulares antígenos

exógenos, como el virus de la hepatitis B y antígenos endógenos, como el antígeno carcinoembrionario.

Estas observaciones muestran la importancia del mecanismo inmunológico por depósito de inmunocomplejos en la patogenia de la GM, pero aún se discute el sitio de formación de los depósitos y se postulan diferentes mecanismos. La lesión glomerular podría ser debida a la localización glomerular de inmunocomplejos circulantes o a la reacción de anticuerpos circulantes con un antígeno glomerular intrínseco o con un antígeno extrínseco fijado en el capilar glomerular como consecuencia de alguna afinidad bioquímica o electrostática. En ambos casos la formación de inmunocomplejos se realizaría *in situ* (9).

La hipótesis de la localización glomerular de inmunocomplejos circulantes se ha desarrollado a partir de los trabajos de Dixon (10) y Germuth (11). Se ha señalado que la localización de los inmunocomplejos en el riñón depende del tamaño y de la concentración relativa de antígeno y anticuerpo. La GM estaría determinada por complejos pequeños, formados en exceso de antígeno, que se depositarían en la vertiente subepitelial de la membrana basal. Los complejos de tamaño intermedio se depositarían en el mesangio y en el espacio subendotelial, mientras que los grandes complejos con anticuerpo en exceso serían rápidamente depurados por el sistema retículo-endotelial. En contra de esta hipótesis se señala que la mayoría de los autores han fracasado en el intento de comprobar la presencia de inmunocomplejos circulantes, que sólo se encuentran en 10% a 25% de los pacientes estudiados. Se ha argumentado que la detección baja es por falta de técnicas sensibles o porque los inmunocomplejos circularían en forma transitoria.

La hipótesis de la formación de inmunocomplejos *in situ* surgió del análisis del modelo de nefritis experimental de Heymann (12,13). Glasscock y col. (14) y Grupe y Kaplan (15) mostraron que el antígeno responsable del modelo es una glicoproteína del borde en cepillo del túbulo contorneado proximal (RTE). Cuando estos Ag RTE fueron separados e inyectados en la rata, se indujo la formación de anticuerpos y apareció una glomerulopatía membranosa con depósitos glomerulares que contenían Ag RTE. Inicialmente se interpretó que la enfermedad era la consecuencia del depósito en el glomérulo de inmunocomplejos RTE-AcRTE circulantes. Posteriormente se observaron depósitos subepiteliales en riñones de rata perfundidos con antígeno y anticuerpo en forma alternativa, sin exposición a inmunocomplejos circulantes (16) y se postuló que los complejos se forman *in situ*. Se comprobó que una única inyección de anticuerpo anti-RTE podía producir proteinuria prolongada y que en riñones de rata perfundidos con anticuerpo anti-RTE, éste se localiza directamente en el espacio subepitelial (17). Estos hechos sugieren que la membrana basal glomerular tiene un antígeno similar al RTE. Si bien los anticuerpos se formarían en respuesta al antígeno del ribete en cepillo del túbulo proximal, la reacción se produciría con un antígeno glomerular y se formarían los inmunocomplejos *in situ* en el espacio subepitelial de la membrana basal (7). En patología humana, la posibilidad de formación de inmunocomplejos teniendo el Ag RTE como su componente se ha vinculado a la patogenia de la GM idiopática

CUADRO II

Glomerulopatía membranosa. Presentación clínica

	NOEL et al. n=116 %	ROW et al. n=66 %	CENTRO DE NEFROLOGIA n=13
Síndrome nefrótico	76	72	10 (0.77)
Hematuria macroscópica	0	12	2 (0.15)
Hematuria microscópica	55	63	8 (0.61)
Hipertensión arterial	10	35	8 (0.61)
Insuficiencia renal	32	50	4 (0.31)

y de las formas secundarias a drogas y a trombosis de la vena renal.

La formación *in situ* de inmunocomplejos también puede responder a antígenos extrínsecos "plantados" en la pared glomerular. La localización de antígenos en el espacio subepitelial de la membrana basal depende de su tamaño y de su carga eléctrica. Las proteínas catiónicas, con pH isoelectrónico mayor de 7, se localizan sobre todo en posición subepitelial, como lo muestra la experiencia con albúmina bovina cationizada, IgG humana, ferritina y otras proteínas cationizadas (7).

Estudios recientes han mostrado el papel del complemento en la GM (18). La activación del mismo, ya sea por la vía clásica o la alternativa, y particularmente los factores tardíos de la degradación C<sub>5b</sub> y C<sub>9</sub>, conformarían un verdadero complejo de ataque de la membrana. Es importante también la alteración de las células epiteliales viscerales que mantienen la integridad de la membrana basal glomerular y participan en la formación de fibras de colágeno tipo IV. Las alteraciones funcionales y morfológicas de estas células, con fusión podocitaria, microvesiculizaciones y liberación de eicosanoides, tromboxano y otras prostaglandinas de la membrana lipoproteica de la célula epitelial, condicionan cambios hemodinámicos glomerulares y alteraciones en la selectividad de la membrana basal que conducen a la aparición de la proteinuria (19).

### Presentación clínica

La presentación clínica más frecuente de la GM es el síndrome nefrótico que se encuentra en 80 a 90% de los casos. El comienzo de la enfermedad es habitualmente insidioso y sin antecedentes de infección previa.

En nuestra experiencia que incluye 13 pacientes, 9 hombres y 4 mujeres, con edades entre 15 y 75 años y una media de 50.8 años, comprobamos proteinuria nefrótica, definida como mayor de 3,5 g/día, en diez casos (77%). En las GM estudiadas en el Hospital Necker de París, el síndrome nefrótico estuvo presente al comienzo de la enfermedad en 76% de los casos (20). La proteinuria es habitualmente intensa y observamos una media de 6.65

CUADRO III

Glomerulopatía membranosa (n=13). promedio de las alteraciones humorales

	$\bar{X} \pm DS$
Proteinuria (g/día)	6.65 ± 3.5
Proteinemia (g/dl)	5.4 ± 0.8
Albuminemia (g/dl)	2.5 ± 0.6
Lipidemia (mg/dl)	832 ± 143
Colesterolemia (mg/dl)	341 ± 77
Creatininemia (mg/dl)	1.4 ± 0.4

g/día con un rango entre 1 y 15 g/día. Es comúnmente de tipo no selectivo pero puede observarse alta selectividad en 20% de los casos (cuadro II) (4).

Habitualmente se observa hipoproteinemia, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Diez de nuestros pacientes tenían proteinemia menor de 6 g/dl y once albuminemia menor de 3 g/dl. Todos los pacientes con síndrome nefrótico presentaron hipercolesterolemia (cuadro III).

En los últimos años se ha señalado la frecuencia de presentación clínica sin síndrome nefrótico, particularmente en los países en que se realizan exámenes de orina preventivos y punción biopsia renal sistemática a todo paciente con proteinuria asintomática (21,22).

La microhematuria es frecuente pero no constante y la hematuria macroscópica es excepcional. En 8 de los 13 casos (61%) se detectó la presencia de hematuria microscópica y en 2 se comprobó hematuria macroscópica. La presencia de hematuria macroscópica sugiere el diagnóstico de trombosis de la vena renal.

La hipertensión arterial (HTA) es poco frecuente en las primeras etapas de la enfermedad. Noel y col. (20), en 116 pacientes con GM idiopática sin deterioro de la función renal (Cr <1.5 mg/dl), comprobaron HTA sólo en 12 pacientes (10.3%). Row y col. (4), sin embargo, señalan que el 35% de los pacientes presentaron HTA definida por diastólica mayor a 95 mmHg al inicio de la enfermedad. Ocho (61%) de nuestros pacientes presentaron cifras de presión arterial diastólica mayores de 95 mmHg en el momento de comienzo del estudio.

La frecuencia de alteración de la función renal en el momento del estudio depende probablemente de la etapa en la que se establece el diagnóstico. En el inicio aparente de la enfermedad Row y col. (4) encontraron un descenso del clearance de creatinina en 50% de los casos, Noel y col. en 32% (20), y nosotros 4 casos (31%). En los 4 casos la insuficiencia renal fue leve con valores de creatinina sérica entre 2.4 y 2.7 mg/dl, todos tenían HTA y 3 proteinuria nefrótica.

### Diagnóstico de formas secundarias

La presentación clínica de las GM secundarias puede ser indistinguible de la forma idiopática y la investigación etiológica debe realizarse en todos los casos. Entre las causas más frecuentes de GM secundarias se señalan

las asociaciones con: lupus eritematoso sistémico (LES), neoplasmas, infecciones y uso de drogas. En nuestra revisión que no incluyó pacientes con LES se estableció el diagnóstico de GM secundaria en cuatro casos y las etiologías reconocidas fueron: carcinoma de estómago, hepatitis B, tratamiento con sales de oro y tiroiditis de Hashimoto.

En el LES la GM ocurre en aproximadamente 10 a 14% de los pacientes. A veces la GM se presenta sin evidencias clínicas o serológicas de LES y el diagnóstico de la enfermedad sistémica no es evidente. En estos casos adquieren importancia diagnóstica en la histología renal la comprobación de depósitos subendoteliales y mesangiales e inclusiones tubuloreticulares.

La asociación con neoplasias ha sido encontrada hasta en 10% de las GM. En la década de 1960 Lee y col. (23) estudiaron 101 adultos con síndrome nefrótico, 11 de los cuales tenían una neoplasia subyacente; de éstos 8 asociaban una GM. Desde entonces aproximadamente se han descrito 100 casos de glomerulopatías asociadas a carcinomas, de las cuales cerca de 60% fueron catalogadas histológicamente como GM. Los tumores más frecuentes son los carcinomas de pulmón, colon, riñón, mama y estómago. Debe recordarse que la presencia del tumor puede no ser aparente en el momento del diagnóstico del síndrome nefrótico y la investigación etiológica debe realizarse considerando la frecuencia de enfermedades malignas en las distintas edades. La histología renal es de poca ayuda para orientar el diagnóstico aunque se han hallado mayores depósitos mesangiales y antígenos tumorales, como el carcinoembrionario.

Uno de nuestros pacientes (F.S.), de 65 años y sexo masculino, ingresó por síndrome nefrótico, anemia (Hto 27%, Hb 9.4 g/dl) y VES 122 mm. El esofagogastroduodeno mostró una lesión ulcerada y vegetante en la pequeña curva gástrica y se diagnosticó neoplasma gástrico. Se realizó gastrectomía total ensanchada y la anatomía patológica informó adenocarcinoma mucosecretante bien diferenciado.

Los antígenos bacterianos, vírales y parasitarios pueden determinar también GM. Entre las posibles asociaciones entre GM e infecciones, la hepatitis B es la más frecuente. A menudo los pacientes son asintomáticos y el estudio de los marcadores de la hepatitis B, AgHBs y AchHbc, establecen el diagnóstico. Las técnicas inmunohistológicas pueden detectar el Ag vírico en los depósitos subepiteliales.

Observamos un paciente (T.B.) de 58 años, de sexo masculino, con síndrome nefrótico y hepatitis a virus B con Anticore +, AgHBs + y alteraciones enzimáticas con signos de sufrimiento hepatocítico de moderada intensidad y mínima repercusión canalicular. Las manifestaciones clínicas hepáticas remitieron y luego de 27 meses de control persiste el AgHBs positivo y el síndrome nefrótico.

Entre las GM asociadas con drogas se destaca la importancia de las sales de oro. La proteinuria ocurre en 1 a 3% de los pacientes tratados con sales de oro. El síndrome nefrótico es menos común, ocurriendo en menos de 1% de las series. La histología es similar a la GM idiopática. Las inclusiones de oro se encuentran en las células

glomerulares y tubulares pero no en los depósitos subepiteliales, hechos que dificultan la patogenia de esta nefropatía.

Controlamos un paciente (J.F.) de 66 años, de sexo masculino, portador de una poliartritis crónica tratado con sales de oro, que consultó por proteinuria no nefrótica, remitiendo la misma con la suspensión de la medicación.

La GM por penicilamina se observa con relativa frecuencia. Entre 5 y 20% de los pacientes desarrollaron proteinuria y solamente en un tercio de los pacientes la proteinuria es nefrótica. La sintomatología aparece al comienzo de la terapia y sobre todo cuando se utilizan dosis altas (24). Los antiinflamatorios no esteroideos pueden producir proteinuria y síndrome nefrótico con una histología similar a la GM.

La asociación con enfermedades tiroideas y la presencia de antígenos tiroideos en el glomérulo se demuestra en la asociación clínica de la GM con tiroiditis autoinmune de Hashimoto. Estudiamos un paciente (C.G.) de 46 años, sexo masculino, que presentó síndrome nefrótico, bocio difuso aumentado de consistencia y elementos clínicos de hipotiroidismo. La dosificación hormonal mostró: disminución de T3 y T4 y aumento de TSH, de acuerdo con el diagnóstico de hipotiroidismo primario. Los anticuerpos antitiroideos fueron positivos en título de 1/256 y el citograma tiroideo diagnosticó tiroiditis de Hashimoto. Los inmunocomplejos circulantes fueron negativos. Se demostró la presencia de antígenos tiroideos en el glomérulo con técnica inmunoenzimática que confirmó la relación etiopatogénica entre ambas enfermedades.

Churg y Ehrenreich (25) llamaron la atención sobre la asociación de diabetes y GM. El diagnóstico de GM en el diabético se plantea cuando el síndrome nefrótico aparece temprano en la evolución de la diabetes, no se comprueba retinopatía diabética y el filtrado glomerular es normal.

La asociación de trombosis de la vena renal y GM ha sido valorada e interpretada en forma diversa. Inicialmente Llach y col. (26) señalaron que 50% de las GM tenían trombosis de la vena renal y en un estudio posterior el mismo autor refirió una incidencia de 29% (27); mientras que Row y col. (4) encontraron 4% y Trew y col. (28), 7%. Actualmente se considera que la trombosis de la vena renal sería una consecuencia más que una causa de la GM. El estado de hipercoagulabilidad con acelerada generación de tromboplastina y pérdida de antitrombina III sería la causa de la complicación.

## Evolución

La GM idiopática se caracteriza por tener un curso lentamente progresivo con remisiones y exacerbaciones del síndrome nefrótico. La frecuencia de remisiones completas espontáneas en el adulto es alrededor de 25% en distintas series (2,20,29). Las remisiones parecen ser más frecuentes en la mujer, en el niño y en la presentación clínica con proteinuria asintomática (20,30,31). El tratamiento corticoideo parece que también aumenta la frecuencia de remisiones (31,32). En las GM secundarias, la posibilidad de remisión es mayor cuando se cura la enfermedad causal y se elimina el antígeno responsable.

En los casos en que persiste la proteinuria, la función renal puede permanecer estable durante muchos años o se puede observar un deterioro progresivo y evolución a la insuficiencia renal terminal. Se ha referido que 20 a 25% tienen remisión parcial con proteinuria menor de 2 g/día y función renal estable durante muchos años (13,20,29).

La progresión de la insuficiencia renal es lenta. En el Estudio Cooperativo Americano (32), se comprobó que 28% de los pacientes no tratados duplicaron la creatinina a los 23 meses. Noel y col. (20), encontraron deterioro de la función renal, creatinina mayor de 3 mg/dl, en sólo 19% de 116 pacientes a los 4.5 años de control. En estudios a largo plazo se concluye que la mitad de los pacientes estarían muertos o en insuficiencia renal extrema al cabo de 10 a 15 años (20,29,33). Si la insuficiencia renal ocurre meses después del diagnóstico o si se agrava en forma rápida, sugiere complicaciones como trombosis de la vena renal, nefritis intersticial por hipersensibilidad a diuréticos, antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos, desarrollo de una glomerulonefritis a semilunas sobreimpuesta o hipovolemia secundaria a severa hipooncosis y uso de diuréticos.

De los trece pacientes que revisamos, tenemos control evolutivo en diez. El tiempo medio de control fue 48.6 meses, con un rango entre 4 y 144 meses. Dos pacientes evolucionaron con remisión completa. Los dos habían presentado proteinuria de rango no nefrótico al comienzo del control. Uno de ellos presentaba una GM asociada a sales de oro y remitió luego de suspender el tratamiento. En 7 casos se observó remisión parcial y en 1 caso persistió el síndrome nefrótico. La función renal permaneció normal en 6 pacientes, destacándose un caso con seguimiento de 12 años, que mantuvo función normal a pesar de evolucionar con HTA. Dos pacientes que desde el inicio presentaron insuficiencia renal leve no modificaron los niveles de creatinina sérica durante la evolución. Dos pacientes deterioraron la función renal, requiriendo uno de ellos tratamiento sustitutivo a los 8 años de control; la presentación clínica de ambos fue con síndrome nefrótico e HTA.

## Factores pronósticos

### Edad

La evolución de la GM es mejor en el niño que en el adulto. La evolución de 69 pacientes seguidos por Habib y col. (34), durante 1 a 13 años, mostró remisión completa en 58% de los casos, remisión parcial en 22% y persistencia del síndrome nefrótico en 20%. Solamente 6 pacientes (9%) desarrollaron insuficiencia renal crónica. Otros autores han referido experiencias similares y sobrevida de función renal de 90% a los 10 años (2,4,5).

### Sexo

Se ha señalado que las remisiones son más frecuentes y el deterioro de la función renal menor en la mujer que en el hombre. Hopper y col. (31), luego de 99 meses de control, comprobó que la función renal se encontraba agravada en sólo 17% de las mujeres y en 55% de los hombres.

### Importancia de la proteinuria

Los pacientes con proteinuria asintomática tienen remisiones más frecuentes y menor progresión de la insuficiencia renal que los que se presentan con síndrome nefrótico (20-31). La remisión parcial del síndrome nefrótico con disminución de la proteinuria a menos de 2 g/día sugiere buena evolución de la función renal (2,29,32). Mallick y col. (35) encontraron, luego de un seguimiento medio de 92 meses, que sólo 7.7% de pacientes con proteinuria no nefrótica tenían insuficiencia renal terminal y 30.8% estaban en completa remisión.

### Hipertensión arterial

Pocos estudios han precisado la importancia pronóstica de la HTA. Tu y col. (36) informaron que los pacientes con sistólicas entre 130 y 150 mmHg fueron significativamente más propensos a desarrollar insuficiencia renal terminal (40%) que aquellos con presiones entre 90 y 120 mmHg (14.3%). Por el contrario, el Estudio Cooperativo Americano del síndrome nefrótico idiopático del adulto no encontró que la presión arterial no fuera un buen índice pronóstico en pacientes con GM.

### Histopatología

El estadio de las lesiones glomerulares tiene, según algunos autores, valor pronóstico con menor propensión de los estadios I y II a evolucionar a la uremia que los estadios III y IV (5), pero esta relación no ha sido encontrada por otros (32). Ponticelli (37) encontró correlación entre el estadio histológico y el curso clínico, en 54 pacientes con GM idiopática y síndrome nefrótico, que fueron seguidos entre 4 y 20 años (media  $7 \pm 3.9$  años). Al final del seguimiento 21 no tenían proteinuria, 14 tenían proteinuria no nefrótica, 11 persistían con síndrome nefrótico y 8 tenían un incremento de la creatinina superior a 50% del valor inicial. De los 21 pacientes libres de proteinuria, la lesión glomerular había sido catalogada como estadio I o II en 19. De los 8 pacientes que alteraron la función renal, sólo uno había mostrado inicialmente un estadio I mientras que todos los pacientes que tenían una lesión estadio IV continuaron con proteinuria y 33% desarrollaron insuficiencia renal progresiva.

Se ha referido que la severidad de las lesiones intersticiales tiene buena correlación con el desarrollo de insuficiencia renal (33). De acuerdo con esta observación, Ponticelli (37) encontró que 43% de los pacientes que no tenían lesiones intersticiales experimentaron una remisión completa 23% una remisión parcial y 10% progresaron a la insuficiencia renal, mientras que ninguno de los pacientes con lesiones severas tuvieron remisión y 50% murieron o progresaron al fracaso renal. De nuestros 13 pacientes, 4 presentaban lesiones intersticiales, los dos casos que tenían insuficiencia renal al comienzo de la enfermedad y los dos casos en que se observó deterioro del filtrado en la evolución.

### Tratamiento

Los resultados del tratamiento en la GM son aún motivo de controversia. Desde 1959 se ha ensayado el uso de prednisona y se han referido, en estudios no controlados,

respuestas completas y parciales así como mejoría de la sobrevida de la función renal (31,38-40).

El valor de estos resultados está limitado por el hecho de que la evolución de los pacientes no tratados puede ser excelente (20) y porque en los estudios no controlados la influencia de la presencia o ausencia de factores de riesgo en el grupo, puede modificar los resultados. Los estudios controlados son escasos y no permiten definir el real beneficio de los corticoides. Black y col. (41) comprobaron mayor número de remisiones y una creatinina sérica promedio menor en el grupo tratado que en el grupo control, pero las diferencias no fueron significativas. El Estudio Cooperativo de Estados Unidos, en un análisis prospectivo controlado, mostró mayor prevalencia de remisiones y menor frecuencia de insuficiencia renal en el grupo tratado (32). No se han podido definir criterios para establecer las indicaciones, la dosis y la duración del tratamiento corticoideo.

El valor de las drogas citotóxicas es incierto. Ponticelli y col. (42) estudiaron el efecto de un programa de seis meses de tratamiento consistente en tres ciclos de dos meses cada uno, en que se alternan esteroides y clorambucil. Dicho autor encontró una diferencia significativa entre el grupo tratado y no tratado, con mayores remisiones completas o parciales y menor progresión a la insuficiencia renal.

El ensayo de antiinflamatorios no esteroideos y de los inhibidores de la enzima de conversión muestra que modifican la hemodinamia glomerular, reducen la proteinuria y podrían retardar el deterioro funcional renal.

La diversidad de enfoques terapéuticos, la ausencia de estudios prospectivos adecuados, sumadas a los efectos colaterales de las drogas utilizadas, dificultan la adopción de un protocolo terapéutico. Consideramos que las manifestaciones clínicas deben ser tenidas en cuenta para definir la conducta terapéutica y distinguimos las siguientes situaciones:

- 1) cuando la proteinuria es leve, como la evolución en estos casos es relativamente satisfactoria, tenemos una actitud expectante con control clínico humoral periódico;
- 2) cuando se asocia hipertensión arterial, su correcto control es importante para evitar la progresión de la insuficiencia renal y preferimos el uso de inhibidores de la enzima de conversión porque hay evidencias de que disminuyen la hipertensión intraglomerular y podrían prevenir mejor el deterioro funcional;
- 3) cuando el síndrome nefrótico es franco, con posibilidad de complicaciones inherentes al mismo, indicamos tratamiento corticoideo en dosis de 1 mg/Kg peso/día durante 8 semanas;
- 4) en presencia de síndrome nefrótico persistente sin respuesta al tratamiento corticoideo, o cuando existen contraindicaciones para su utilización, preferimos asociar inhibidores de la enzima de conversión o antiinflamatorios no esteroideos.

## Résumé

*Les différents aspects de la glomérulopathie de la membrane en rapport avec la casuistique de notre pays, sont ici analysés.*

*La pathogénie en est discutée et on remarque l'importance des immunocomplexes aux formes cliniques et expérimentales.*

*La fréquence entre les glomérulopathies primaires de l'adulte est de 11,6%. La présentation clinique la plus fréquente est le syndrome néphrotique dont l'évolution habituelle est lente et progressive, à rémissions et exacerbations.*

*On remarque la relation existante entre la progression du trouble rénal et plusieurs autres paramètres: les lésions interstitielles, la sévérité de la protéinurie et l'hypertension artérielle.*

## Summary

*An analysis is carried out of the different aspects of membranous glomerulopathy in relation with case reports in our country, with reference to the existence of secondary forms which should induce the clinician in their detection.*

*The pathogeny is discussed stress being laid on the importance of the presence of immunocomplexes both in the clinical and experimental forms.*

*It is stated that the rate among primary glomerulopathies in the adult in our country is 11.6%. It is pointed out that the most frequent clinical presentation is the nephrotic syndrome and that the usual course is slow and progressive, with remissions and flare-up.*

*It is stressed there is a relation between the progression of the deterioration of the renal function and several parameters: the importance of the interstitial lesions, the severity of the proteinuria and the presence of arterial hypertension.*

## Bibliografía

1. Glassock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Primary glomerular diseases. In: Brenner BM, Rector FC, Jr., eds.: The Kidney. 3a. ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1986: 929-1013.
2. Coggins CH, Frommer JP, Glassock RJ. Membranous nephropathy. *Sem Nephrol* 1982; 2: 264.
3. Regional Program for the Study of Glomerulonephritis. Central Committee of the Toronto Glomerulonephritis Registry. *Can Med Assoc J*. 1981; 124: 158.
4. Row PG, Cameron JS, Turner OR et al. Membranous nephropathy: Long term follow up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975; 44: 207.
5. Latham P, Poucell S, Koresaar A, Arbus C, Baumal R. Idiopathic membranous glomerulopathy in Canadian children: A clinicopathologic study. *J Pediatr* 1982; 101: 682.
6. Takekoshi Y, Tanaka M, Shida N, et al. Strong association between membranous nephropathy and hepatitis-B surface antigenaemia in Japanese children. *Lancet* 1978; 2: 1065.
7. Coggins C.H. Membranous nephropathy. In: Schrier RW,

- Gottschalk CW: Diseases of the Kidney. Boston: Little Brown, 1988: 2005 – 33.
8. **Ehrenreich T, Churg J.** Pathology of membranous nephropathy. In: Sommers S.C.: Pathology Annual. New York: Appleton–Century–Crofts. 1968; 145.
  9. **Couser WG, Salant DJ.** In-situ immune complex formation and glomerular injury. *Kidney Int* 1980; 17: 1.
  10. **Dixon, FJ.** The pathogenesis of glomerulonephritis. (Editorial) *Am J Med* 1968; 44: 493.
  11. **Germuth FG, Rodríguez E.** The Immunopathology of the Renal Glomerulus. Boston: Little, Brown, 1973.
  12. **Heymann W, Hackel DB, Harwood J et al.** Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat Kidney suspension. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959; 100: 660.
  13. **Salant DJ, Quigg RJ, Cybulsky AV.** Heymann nephritis: Mechanisms of renal injury. *Kidney Int* 1989; 35: 976 – 84.
  14. **Glasscock RJ, Edgington TS, Watson JI et al.** Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. II. The pathogenic mechanism. *J Exp Med* 1968; 127: 573.
  15. **Grupe WE, Kaplan MH.** Demonstration of an antibody to proximal tubule antigen in the pathogenesis of experimental autoimmune nephrosis in rats. *J Lab Clin Med* 1969; 74: 400.
  16. **Fleuren GJ, Grond J, Hoedemaeker PhJ.** In-situ formation of subepithelial glomerular immune complexes in passive serum sickness. *Kidney Int* 1980; 17: 631.
  17. **Couser WG, Steinmuller DR, Stillmant MM.** Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat Sidney. *J Clin Invest* 1978; 62: 1275.
  18. **Salant DJ, Belok S, Madaio MP et al.** A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest* 1980; 66: 1339.
  19. **Stahl R, Adler S, Baker PJ, Chen YP, Pritze PM, Couser WG.** Enhanced glomerular prostaglandin formation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 1126 – 31.
  20. **Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C.** Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med* 1979; 66: 82.
  21. **Beregi E, Varga I.** Analysis of 260 cases of membranous glomerulonephritis in renal biopsy material. *Clin Nephrol* 1974; 2: 215.
  22. **Sharpstone P, Ogg CS, Cameron JS.** Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults. *Br Med J* 1969; 2: 533.
  23. **Lee JC, Yamauchi H, Hopper J.** The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966; 64: 41.
  24. **Hill H, Hill A, Davison AM.** Resumption of treatment with penicillamine of for proteinuria. *Ann Rheumatol Dis* 1979; 38: 229.
  25. **Churg J, Ehrenreich T.** Membranous nephropathy. In: P. Kincaid–Smith, TH Mathew, EL Becker, eds. *Glomerulonephritis I.* New York: Wiley, 1973: 443–8.
  26. **Llach F, Arieff AI, Massry S.** Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1975; 83: 8.
  27. **Llach F, Papper S, Massry S.** The clinical spectrum of renal vein thrombosis: Acute and chronic. *Am J Med* 1980; 69: 819.
  28. **Trew PA, Biava CG, Jacobs RD.** Renal vein thrombosis in membranous glomerulonephropathy: Incidence and association. *Medicine* 1978; 57: 69.
  29. **Cameron JS:** Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney Int* 1979; 15: 88.
  30. **Habib R, Kleinknecht C.** The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Annu* 1971; 6: 417.
  31. **Hopper J, Trew PA, Biava CG.** Membranous nephropathy: Its relative benignity in women. *Nephron* 1981; 29: 18.
  32. **Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome.** A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301.
  33. **Ramzy M, Cameron J, Turner D.** The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1981; 16: 13–9.
  34. **Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M.** Membranous glomerulopathy in children. In: Edelmann C, ed. *Textbook of Pediatric Nephrology.* Boston: Little, Brown, 1978: 646–60.
  35. **Mallick NP, Short CD, Manos J.** Clinical membranous nephropathy. *Nephron* 1983; 34: 209.
  36. **Tu WH, Petitti DB, Biava CG et al.** Membranous nephropathy predictors of terminal renal failure. *Nephron* 1983; 36: 118.
  37. **Ponticelli C:** Prognosis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney Int* 1986; 29: 927 – 40.
  38. **Catran D.** A randomised controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210 – 5.
  39. **Mathieson P.W.** Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 1988; 1: 869 – 72.
  40. **Schena F, Cameron JS.** Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritides in adults: retrospective survey. *Am J Med* 1988; 85: 315 – 24.
  41. **Black DS, Rose G, Brewer DB.** Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970; 3: 421.
  42. **Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al.** Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 946.