

Glomerulonefritis membrano–proliferativa

Dres. Liliana Gadola, Nelson Acosta, Gabriela Campeas, Nelson Mazzuchi

Se realiza un análisis de la presentación clínica, de la evolución y del pronóstico de la glomerulonefritis membrano–proliferativa o mesangio–capilar definida como una glomerulopatía crónica con proliferación de las células mesangiales y engrosamiento de la pared capilar glomerular. Se distinguen tres tipos y se considera que la tipo II o enfermedad por depósitos densos es una entidad independiente.

Se refiere que la frecuencia entre las glomerulopatías primarias del adulto en nuestro medio es de 9% y se confirma la disminución de la incidencia en los últimos años.

Se analizan las características clínicas de 19 pacientes asistidos en el Hospital de Clínicas en el período 1976–1989. Las formas de presentación clínica son el síndrome nefrótico, el síndrome nefrítico agudo y la proteinuria asintomática. La hipocomplementemia es un hallazgo frecuente. El pronóstico es severo y la mitad de los pacientes se hallan en insuficiencia renal terminal a los diez años. Los tratamientos ensayados no han modificado esta evolución.

Palabras clave: Glomerulonefritis membrano–proliferativa.

Dra. Liliana Gadola
Asistente del Centro de Nefrología
Dr. Nelson Acosta.
Dra. Gabriela Campeas.
Médicos colaboradores del Centro de Nefrología
Dr. Nelson Mazzuchi
Profesor del Centro de Nefrología

Introducción

La glomerulonefritis membrano–proliferativa (GMP), también llamada mesangiocapilar, es una glomerulopatía proliferativa crónica de patogenia no completamente aclarada, caracterizada por la proliferación de células mesangiales con aumento de la matriz mesangial, a lo que se asocia un engrosamiento de la pared capilar glomerular.

La GMP puede ser idiopática o secundaria a diferentes patologías. En el siguiente análisis nos referiremos a la GMP primitiva, dentro de la cual pueden distinguirse por sus características histológicas tres tipos, denominados I, II y III.

La GMP tipo II, o enfermedad por depósitos densos, actualmente es considerada como una entidad independiente. La GMP tipo II es similar a la tipo I en su presentación clínica y en el aspecto morfológico del glomérulo observado al microscopio óptico con hematoxilina y eosina, pero difieren cuando se utilizan técnicas especiales, inmunofluorescencia o microscopía electrónica. En la GMP tipo II la microscopía electrónica muestra

depósitos densos intramembranosos, segmentarios o difusos, en general con un patrón discontinuo, no sólo en la membrana basal glomerular sino también en la cápsula de Bowman, en los túbulos y ocasionalmente en las pequeñas arteriolas, por lo que la lesión debe considerarse una nefropatía y no sólo una glomerulopatía. Además se han observado depósitos densos en otros órganos, particularmente en el bazo.

Histopatología

Los tres tipos de GMP tienen como características comunes la proliferación de las células mesangiales con aumento de la matriz, el engrosamiento de asas capilares y los depósitos de inmunocomplejos en el mesangio y a lo largo de las paredes capilares. Esta afectación es difusa, pero puede variar en extensión de un glomérulo a otro y también en un mismo glomérulo, dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad y de la severidad del daño inmunológico (1).

Glomerulonefritis membrano–proliferativa tipo I

Al microscopio óptico es notable la expansión del mesangio debido a la proliferación de células, en especial mesangiales, y al incremento de la matriz. Esto lleva a la deformación de la arquitectura glomerular produciendo

Correspondencia:

Liliana Gadola.
Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas.
Av. Italia s/n – Montevideo–Uruguay

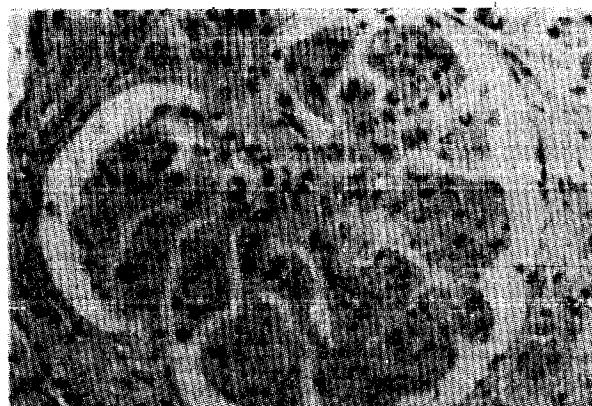


Figura 1. Glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo I. Se observa la acentuación lobular, oclusión parcial de las luces capilares y exudación a polimorfonucleares. Técnica tricrómica de Masson (x 200).

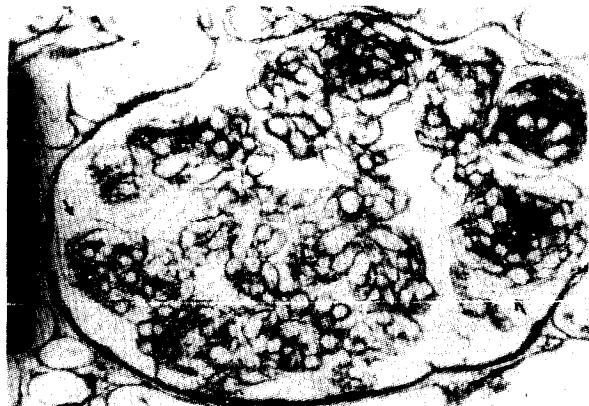


Figura 2. Glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo I. Engrosamiento mesangial, a veces en forma de nódulos, con frecuentes imágenes en «dobles contornos» de la membrana basal indicadas por las flechas. Técnica metenamina argéntica (x 400).

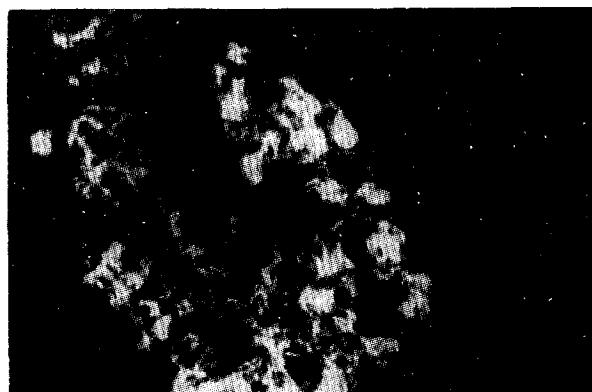


Figura 3. Inmunofluorescencia de glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo I. Incubación con anti C₃ que muestra gruesos depósitos mesangiales y breves depósitos lineales que se extienden por el espacio subendotelial (x 200).

algunas veces una acentuación de la lobulación que algunos autores han querido distinguir como «forma lobular». Actualmente la mayoría de los autores coinciden en que la forma lobular es una variante de la misma entidad. Los polimorfonucleares pueden estar presentes en el mesangio y también en las luces capilares, en forma similar a lo que ocurre en las glomerulonefritis agudas (Figura 1).

El mesangio, en su expansión, decola el espacio subendotelial y se interpone entre las células endoteliales y la membrana basal. Debido a la similitud en la afinidad tintorial de la membrana basal y la matriz mesangial, se observa un aspecto en «doble contorno» de las paredes capilares, en especial con las técnicas argénticas (Figura 2).

El espacio subendotelial puede además albergar depósitos fucsínófilos que se observan con claridad en las técnicas tricrómicas.

En 10 a 20% de los casos, pueden observarse semilunas en el espacio urinario. Ellas pueden ser: segmentarias o circunferenciales, celulares, fibrocelulares o fibrosas. Cuando esta afectación es predominante, habitualmente

el cuadro clínico es de una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Con la evolución de la enfermedad, el flóculo glomerular se esclerosis y adhiere a la cápsula convirtiéndose progresivamente en perlas hialinas, lo cual lleva a un deterioro del filtrado glomerular.

El sector túbulo-intersticial no escapa al proceso inflamatorio, siendo frecuentes las células mononucleadas en el intersticio con afectación variable de los túbulos. Como en otras glomerulopatías, pueden verse células xantelásmicas en el intersticio. La existencia de fibrosis intersticial y la atrofia tubular son indicadores de una lesión evolucionada.

Recientes observaciones de H. Schmitt y col. (2), han puesto en evidencia que las alteraciones túbulo-intersticiales no siempre se correlacionan con las glomerulares; puede observarse severa afectación túbulo-intersticial en concomitancia con discretas alteraciones glomerulares y viceversa. Estos autores encontraron, además, una alta correlación entre la severidad del daño túbulo intersticial y los niveles de creatinina sérica. No se sabe aún qué importancia tiene este hecho.

Un cuadro histológico similar al descrito para la GMP tipo I puede verse vinculado a enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES); a enfermedades infecciosas, como la hepatitis crónica, y a neoplasias.

Con la inmunofluorescencia se descubren depósitos de inmunocomplejos que varían en cantidad, distribución y apariencia. Pueden ser gruesos depósitos a nivel mesangial, pequeños y granulares y/o lineales cortos en la pared capilar. Es frecuente la combinación de los tres tipos (Figura 3).

El depósito de C₃ es el más frecuentemente encontrado, principalmente a nivel mesangial; habitualmente acompañado de properdina y con menor frecuencia C_{1q}, C₄ y C₂. Los depósitos de inmunoglobulinas son menos intensos, observándose IgG e IgM, con menor frecuencia IgA. La fibrina puede estar presente en el espacio urinario cuando hay semilunas.

La microscopía electrónica confirma los hallazgos de la

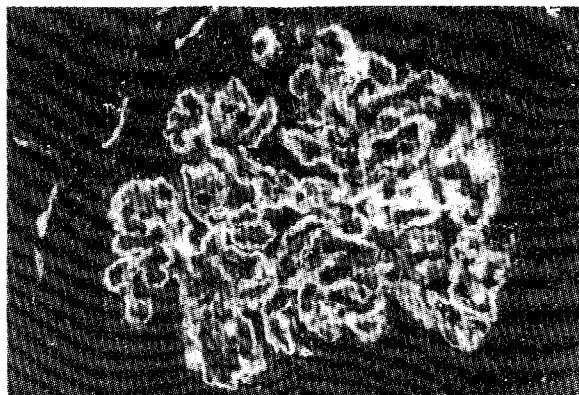


Figura 4. Glomerulonefritis membrano proliferativa tipo II. Depósitos intramembranosos teñidos con técnica de tioflavina T. Se observan también depósitos segmentarios en la cápsula de Bowman (x 260). Tomado de Churg J: Renal Disease. Tokio, Igaku-Shoin., 1982.

microscopía óptica y de la inmunofluorescencia y es útil en el diagnóstico de la enfermedad en las etapas iniciales.

El espacio subendotelial se observa ensanchado, conteniendo células y matriz mesangial en continuidad con el mesangio centrolobulillar. Del lado endotelial, la interposición mesangial es delimitada por material similar a la membrana basal, que puede ser matriz mesangial condensada o formación de nueva membrana basal por las células endoteliales. Este material y la membrana basal verdadera son los que dan una imagen en dobles contornos en el microscopio óptico. Existen depósitos electrondensos en el mesangio subendotelial y a nivel centrolobulillar. Cuando se asocia síndrome nefrótico existe esfacelo de los pies podocitarios y modificaciones citoplasmáticas de los podocitos, lesiones similares a las observadas en la lesión glomerular mínima.

En 15 a 20% de los casos pueden observarse depósitos en la vertiente epitelial de la membrana basal. Ellos pueden ser grandes y dispersos, tipo humps de las glomerulonefritis agudas, o pequeños y más frecuentes como en la glomerulopatía membranosa. Cuando estos depósitos son abundantes, algunos autores los separan de este grupo constituyendo el tipo III de GMP.

Glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo II

Al microscopio óptico se presenta con diferentes aspectos morfológicos que van desde una ligera proliferación mesangial a una muy marcada hiperplasia que recuerda las características de la tipo I. Sin embargo, habitualmente la proliferación endocapilar es más discreta y los «dóbles contornos» no están presentes. Son habituales los polimorfonucleares en la luz capilar, apareciendo a veces en gran número, tal cual una glomerulonefritis aguda. Pueden observarse imágenes nodulares a nivel mesangial cuando la proliferación es marcada.

Es característico el engrosamiento de las paredes capilares, observándose una afinidad especial de la membrana basal por los colorantes, en especial con la técnica de la metenamina argéntica. Con esta técnica también puede observarse un especial aspecto acintado de la membrana basal interrumpido por segmentos de membrana basal



Figura 5. Glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo II. Microfotografía electrónica que exhibe el engrosamiento de la membrana basal por los depósitos densos situados en la lámina densa (x 7000). Tomado de Churg J: Renal Disease. Tokio, Igaku-Shoin., 1982.

normal. Los dobles contornos son menos frecuentes que en la tipo I.

La técnica de tioflavina T, utilizada para demostrar amiloide, reacciona positivamente con el material denso y la membrana basal capilar presenta fluorescencia con luz ultravioleta (Figura 4). Esta técnica es altamente sensible aunque no específica. La membrana basal de la cápsula de Bowman posee la misma especial apetencia tintorial que la membrana basal capilar observándose también positiva con la tioflavina T.

Puede observarse necrosis fibrinoide de las asas capilares y semilunas en el espacio urinario. Las semilunas se observan con mayor frecuencia que en el tipo I, en 30% de los casos. Puede presentarse con el cuadro clínico de la glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Las lesiones túbulo-intersticiales no se diferencian de las encontradas en el tipo I, excepto por un espesamiento de las basales tubulares con iguales propiedades tintoriales que la membrana basal capsular y capilar del glomérulo.

El microscopio electrónico ha permitido identificar que la afectación de la membrana basal capilar se debe a depósitos de muy alta densidad que se presentan a nivel de la lámina densa (Figura 5). Ellos pueden ser continuos y en forma de cinta o alargados y discontinuos.

Los depósitos densos también se observan en el mesangio en pequeño número, en la cápsula de Bowman, en ocasiones en la pared de arteriolas y en el hilio glomerular. Son frecuentes en los túbulos, en especial en posición peritubular. Los depósitos intramembranosos pueden estar presentes en otros parénquimas, sobre todo en el bazo.

Se ha señalado que los depósitos recurren en el riñón transplantado, apareciendo primero en los capilares próximos al polo vascular del glomérulo para luego extenderse al resto. A diferencia de lo observado en los riñones propios, los depósitos no se acompañan tempranamente de proliferación celular ni alteraciones del sedimento urinario.

La inmunofluorescencia tiene un patrón característico. No existen depósitos de inmunoglobulinas y la fracción C₃ del



Figura 6. Glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo II. Incubación con anti C3. Imágenes típicas de la inmunofluorescencia mostrando los anillos mesangiales (flechas blancas) y los rieles (flechas negras).

complemento es la única presente, siendo constante a nivel del mesangio y a nivel de la membrana basal capilar. El antisero marcado con fluoresceína se ubica en torno a los depósitos, dando una imagen en «riel» a nivel de la membrana basal capilar e imágenes en anillo a nivel mesangial, los llamados «anillos mesangiales» (Figura 6).

El C3 se observa frecuentemente en la cápsula de Bowman y en posición peritubular. También en ocasiones puede verse en la pared de arteriolas. El fibrinógeno puede estar presente en el espacio urinario cuando hay semilunas.

Glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo III

Burkholder (3), en 1970 descubrió un tipo especial de glomerulonefritis membrano-proliferativa que se distin-

guió de la tipo I por la presencia de abundantes depósitos subepiteliales y proyecciones espiculares de la membrana basal capilar que se interdigitaban entre los depósitos, similar a lo observado en la glomerulopatía membranosa.

Algunos autores no reconocen esta entidad y opinan que es simplemente una variante del tipo I (4).

Patogenia

La patogenia de la GMP no está aún completamente aclarada. Entre los múltiples mecanismos planteados, analizaremos: la formación de inmunocomplejos, las alteraciones de la inmunidad celular, las alteraciones plaquetarias y de la membrana basal glomerular.

Se ha planteado que la lesión glomerular podría deberse a la existencia de inmunocomplejos circulantes y éstos se encuentran presentes en un alto porcentaje de pacientes portadores de GMP. Sin embargo, aún no se ha aclarado completamente cuáles serían los antígenos implicados ni los mecanismos de formación de inmunocomplejos ni los de activación del complemento.

En la GMP tipo I, un tercio a la mitad de los pacientes tienen baja concentración de C3, CH5O, C1q, C4, factor B y properdina, resultado de la activación del complemento por la vía clásica y por la vía alternativa (Figura 7). Esto se correlaciona con los hallazgos en la inmunofluorescencia del tejido renal, donde se observan depósitos glomerulares de C3 y properdina en las asas capilares y en el mesangio y con menor frecuencia C1q, C4 e Ig.

La activación del complemento en la GMP ocurriría a través de varios mecanismos: activación de la vía clásica por formación y depósito de inmunocomplejos y de la vía alternativa a través de C3, properdina y factor B, o por un aza de amplificación por la interacción de la properdina

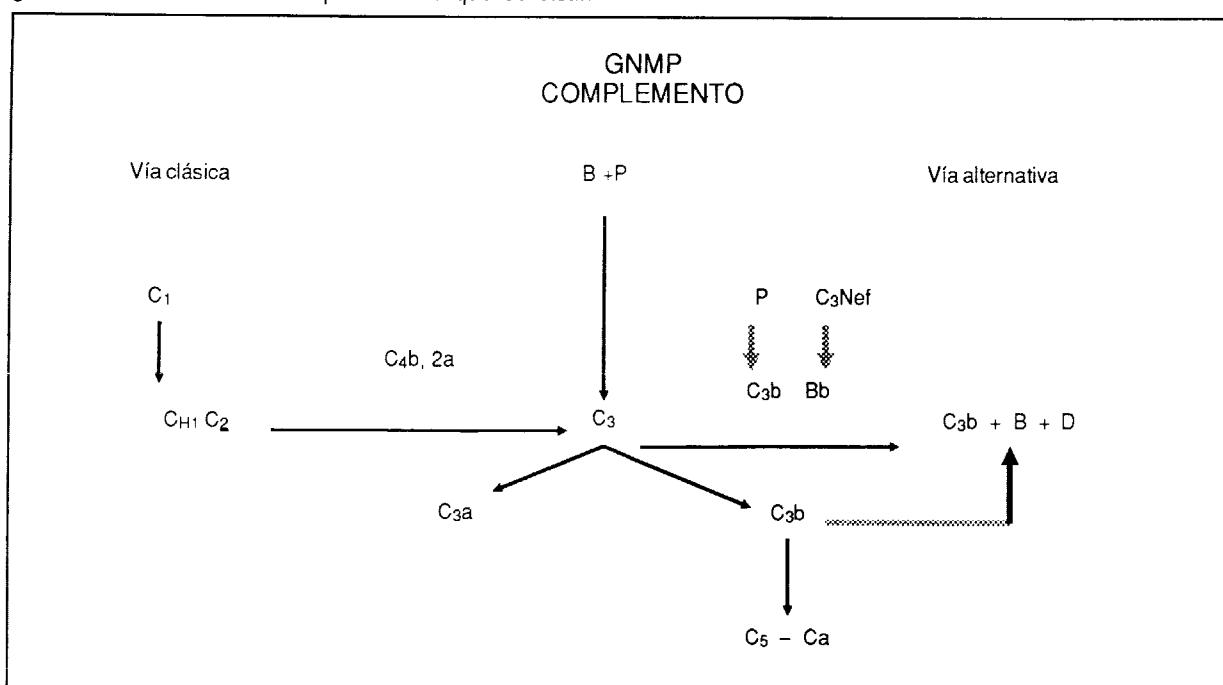


Figura 7. Esquema del sistema complemento —vías clásica y alternativa. Modificado de Kim Y. et al (1982).

con otras proteínas de la vía alternativa conduciendo al clivaje de C3. Tanto en la GMP tipo I como en la tipo II se ha demostrado una menor síntesis y un mayor consumo de C3.

En familias con déficit hereditario de los factores del complemento, se ha observado que algunos de sus miembros presentan GMP tipo I, pero no otras enfermedades sistémicas (5, 6).

Se ha sugerido que la hipocomplementemia favorecería la glomerulonefritis por inmuno complejos. Se plantea que en estos pacientes la formación de anticuerpos frente a una infección viral o bacteriana sería normal, pero como consecuencia del déficit de complemento estaría alterado el aclaramiento de los complejos Ag–Ac, lo que conduciría al desarrollo de la glomerulonefritis. Otros autores, sin embargo, plantean que la hipocomplementemia sería un marcador, pero no la causa de la enfermedad (1).

En la GMP tipo II los valores de C3 son persistentemente bajos, en tanto que C1q y C3 están habitualmente en niveles normales. Además, la inmunofluorescencia muestra depósitos lineales de C3 en las paredes capilares y en el mesangio, mientras que no se encuentran depósitos de properdina, C1q y C4, lo que señala la activación predominante del complemento por la vía alternativa. La presencia de factor nefrítico C3 (C3Nef) es otra anomalía del sistema del complemento observada en los pacientes con GMP. El C3Nef es un autoanticuerpo del tipo IgG dirigido contra la convertasa de C3 (C3bBb) de la vía alternativa. Su presencia activa la vía alternativa del complemento al estabilizar la C3bBb. La properdina, al igual que el C3Nef estabiliza la

convertasa de C3 de la vía alternativa, pero sus formas de acción tienen diferencias fundamentales. La properdina es una proteína normal y su acción estabilizadora es reversible. La acción de C3Nef no es reversible y provoca una activación continua de la vía alternativa.

El factor nefrítico se encuentra en altas concentraciones en casi todos los pacientes con GMP tipo II, pero sólo se halla en menos de 30% de los pacientes con el tipo I y en concentraciones bajas.

El origen de C3Nef es desconocido. Se sabe que no proviene del tejido renal, porque persiste en la circulación luego de nefrectomía bilateral. Además, el C3Nef no es nefrítogeno en sí mismo, como se evidencia por la ausencia de enfermedad renal en algunos pacientes con lipodistrofia parcial que tienen altos niveles de C3Nef e hipocomplementemia sin nefropatía (5). Tampoco se ha demostrado correlación entre los niveles séricos de complemento a C3Nef y la progresión clínica de la glomerulopatía (4).

Galle y col. (7) demostraron la acumulación en la membrana basal glomerular de una glicoproteína anormal con igual contenido de carbohidratos que la glicoproteína normal, pero con mayor cantidad de ácido siálico. Además, se ha observado que en el suero humano, la activación del complemento no es inducida por la membrana basal intacta; mientras que resulta activada si la membrana basal glomerular ha sufrido previamente digestión proteolítica parcial. Se ha postulado que las alteraciones de la membrana basal serían secundarias a un desorden metabólico y que las alteraciones serían las responsables

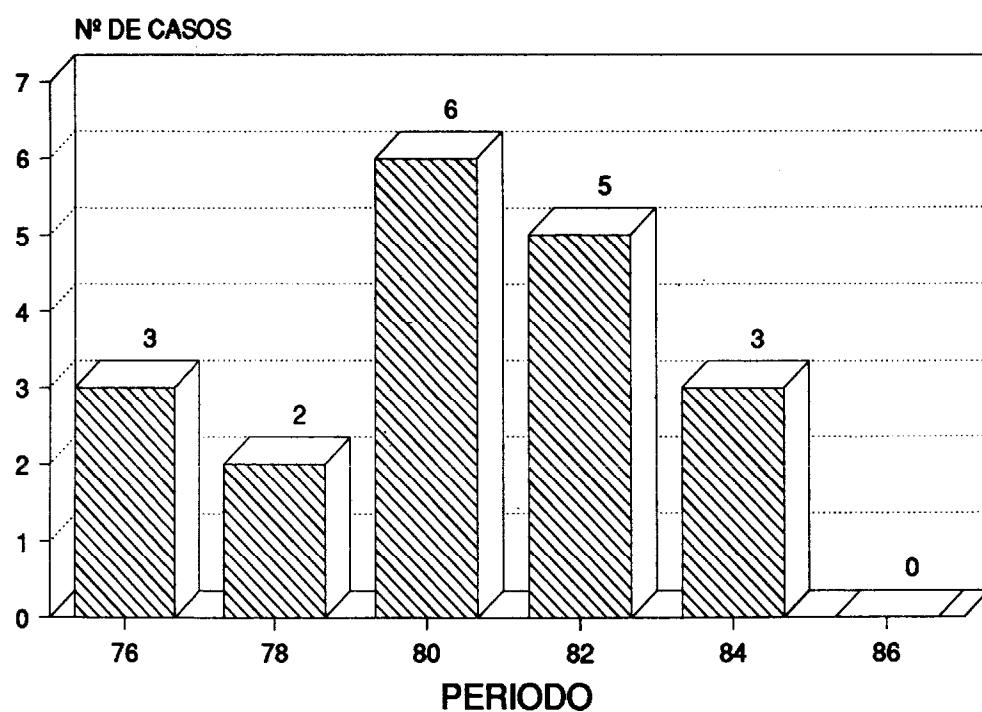


Figura 8. Incidencia tomada en períodos de dos años de glomerulonefritis membrano–prliferativa en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas. 1976–1988.

CUADRO IGlomerulonefritis membrano–proliferativa
Presentación clínica

	PACIENTES	FRECUENCIA RELATIVA
EDEMAS	19/19	1.00
SÍNDROME NEFRÓTICO	14/16	0.87
HEMATURIA MACROSCÓPICA	5/15	0.33
HEMATURIA MICROSCÓPICA	7/15	0.47
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	13/16	0.81
INSUFICIENCIA RENAL (creatinina > 1.4 mg/dl)	7/17	0.41
ANURIA	1/17	0.02

de la activación del complemento y del depósito de C3 en el mesangio (8).

Sato y col. (9) describen un caso de síndrome nefrótico en el cual una primera biopsia renal sólo demostró laminación de la lámina densa de la membrana basal, y la segunda biopsia, cinco años y medio después, demostró típicos depósitos densos (GMP tipo II). Por lo cual consideran posible que un trastorno metabólico en la membrana basal juegue un rol importante en el inicio y evolución de la GMP tipo II, aunque por un mecanismo aún no preciso.

La casi invariable recurrencia de la GMP tipo II en los riñones trasplantados, indica la persistencia de algún factor humoral luego del trasplante, aún no identificado.

Algunos autores han señalado la existencia de alteraciones de la inmunidad celular. Se ha comprobado una disminución de la relación OKT4/OKT8 y de la función de las células T supresoras en pacientes con hipocomplementemia, pero sin proteinuria ni falla renal (1). Otros autores no confirmaron estas alteraciones.

Actualmente se plantea que en la patogenia de esta glomerulopatía pueden participar otros sistemas independientes del complemento. Existen evidencias recientes de que las plaquetas podrían participar en la injuria glomerular, junto con otros mediadores. Los complejos Ag-Ac pueden causar agregación plaquetaria y liberación de algunos factores como serotonina e histamina. Se ha demostrado que la sobrevida plaquetaria está acortada, coincidiendo con una disminución del contenido plaquetario de serotonina y aumento de la concentración plasmática de la misma con los efectos consiguientes. A pesar de esto no se observan plaquetas a nivel renal en estas afecciones, tal vez porque ellas se lesionan en contacto con las paredes capilares alteradas.

Las plaquetas serían capaces de liberar un factor estimu-

lante del crecimiento, la proteína mitogénica, que provocaría la proliferación de las células musculares lisas y endoteliales. Dado que las células mesangiales son similares a las células musculares lisas, podría así explicarse la proliferación mesangial con eventual oclusión de los capilares glomerulares (10).

También se ha descrito una proteína plaquetaria específica que tendría actividad quimiotáctica para monocitos y neutrófilos. En correlación con estos hallazgos varios estudios han demostrado efectos beneficiosos en la evolución de la glomerulopatía tratada con antiagregantes plaquetarios (1).

Clínica

La GMP se encuentra en aproximadamente 10% de las glomerulopatías primitivas, en 7% de los pacientes con síndrome nefrótico en la infancia y en 12% de los síndromes nefróticos del adulto (11).

En la experiencia del Centro de Nefrología en el período 1976–1989, en 256 biopsias renales en pacientes adultos con diagnóstico de glomerulopatía primitiva, la frecuencia de glomerulonefritis membrano–proliferativa fue 9%.

En publicaciones recientes se ha señalado una creciente disminución en la frecuencia de esta glomerulopatía (12, 13). Nuestra experiencia es coincidente; la frecuencia de GMP en nuestro medio ha disminuido en los últimos años (Figura 8).

En general se considera que afecta por igual a ambos sexos, aunque algunos grupos encuentran predominio del sexo masculino (14) y otros del femenino (11), tanto en el tipo I como en el tipo II. La enfermedad predomina en el niño y en el adulto joven y se señala en diferentes publicaciones que el comienzo es más frecuente entre los 5 y los 30 años, con menor edad promedio en el tipo II (14, 15).

En el análisis de 19 pacientes con un seguimiento mínimo de un año, 10 mujeres y 9 hombres, observamos una edad promedio de 30.5 ± 17.8 , con una variación entre 12 y 74 años.

Se refiere que un tercio o la mitad de los casos presenta el antecedente de infección respiratoria alta, pero no se ha demostrado que este antecedente tenga relación patogénica con la glomerulopatía. Solamente dos de nuestros pacientes presentaron una amigdalitis en el mes previo al inicio de la enfermedad y se encontraron títulos elevados de anti estrepto lisina O (AELO) en otros dos casos.

La presentación clínica puede ser variable. Aproximadamente 50% puede presentarse como un síndrome nefrótico, 30% como proteinuria y/o hematuria asintomática y el restante 20% como un síndrome nefrótico agudo (11, 14).

Los 19 pacientes de nuestra serie (Cuadro I) se presentaron con edemas. Catorce de 19 (73%) tenían proteinuria de rango nefrótico (> 3.5 g/día), uno con proteinuria no nefrótica y en cuatro casos no se dispone de datos de la proteinuria inicial. Uno de estos pacientes se presentó con insuficiencia renal aguda anúrica. La severidad del

CUADRO II**Glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo II**
Enfermedad por depósitos densos

- Menor frecuencia que GNP Tipo I
- Inicio a menor edad
- Presentación clínica: síndrome nefrótico o macrohematuria recurrente
- Descenso de niveles séricos de C_3 más frecuente
- Factor nefrótico C_3 más frecuente.
- Recurrencia en riñones trasplantados más frecuente.
- Asociación a lipodistrofia parcial.

síndrome nefrótico se tradujo por la presencia de hipoalbuminemia ($< 3\text{ g/dl}$) en 12/17 pacientes e hipoproteína ($< 6\text{ g/dl}$) en 13/17 pacientes.

En ningún paciente la presentación clínica fue con proteinuria y/o microhematuria asintomática. Si bien algunos autores señalan que esta forma de presentación es extremadamente rara (16, 17), entendemos que nuestra población está seleccionada por los criterios de referencia de pacientes al Centro de Nefrología y por el hecho que en nuestro medio no se realiza habitualmente biopsia renal en pacientes con alteraciones del sedimento asintomáticas. Este hecho indica que en muchos pacientes esta etapa puede pasar desapercibida y muestra la dificultad de señalar con precisión el inicio clínico de la enfermedad.

En los diferentes estudios se señala que la proteinuria es un hallazgo constante y que en la mayoría de los casos es de rango nefrótico y no selectivo (4, 8, 18). El síndrome nefrótico es habitualmente la forma de presentación clínica de la enfermedad, puede persistir en la evolución o ser transitorio y evolucionar con intermitencias y en algunos casos puede aparecer tardíamente.

La mayoría de los pacientes presentan hematuria, que en 50% de los casos suele ser macroscópica (4, 8, 18). La hematuria macroscópica, así como los otros síntomas, puede retroceder y a menudo sólo persiste microhematuria con o sin proteinuria asintomática.

Se señala que la existencia de macrohematuria es excepcional luego del primer año de evolución, por lo que suele considerarse este signo como índice de un inicio reciente. Cinco de nuestros pacientes presentaron macrohematuria al inicio de la enfermedad y uno en la evolución.

Donadio y col. (14) encontraron hipertensión arterial, definida como presión arterial (PA) $> 150/95\text{ mm de Hg}$, en 37% de los pacientes en el momento del inicio clínico de la enfermedad, la cual fue moderada en la mayoría de los casos y sólo cuatro pacientes presentaron cifras de presión arterial diastólica superior a 110 mm de Hg. A diferencia de lo referido, comprobamos hipertensión arterial (PA $> 14/9$) en 13 de 16 pacientes en los que se controló presión arterial al inicio del cuadro (73%).

Se señala que la cuarta parte de los pacientes presentan al comienzo deterioro de la función renal, que en la mitad de los casos es transitoria y vuelve a la normalidad en algunas semanas, en tanto en otros evoluciona progresivamente a la insuficiencia renal extrema (4). Algunos casos pueden presentar una «evolución rápidamente progresiva» a la insuficiencia renal extrema, observándose en ellos un alto porcentaje de glomérulos con semilunas. Esta evolución es más frecuente en la GMP tipo II (8, 17). Siete de los 19 pacientes analizados presentaron insuficiencia renal, definida como creatininemia mayor de 1.4 mg/dl al inicio de la enfermedad. La insuficiencia renal fue transitoria en dos pacientes y persistente en cuatro; en uno de ellos la evolución fue rápidamente progresiva hasta la anuria.

La hipocomplementemia persistente es una característica de esta glomerulopatía. Glasscock y col. (11) señalan que 70% de los pacientes la presentan en el momento del inicio clínico. Nosotros observamos hipocomplementemia en 5 de 17 casos. En la GMP tipo I los niveles séricos de C_3 se mantienen persistentemente bajos en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos casos tiene fluctuaciones o aun permanecen normales. En la GMP tipo II el descenso del complemento es más frecuente y persistente.

Se ha observado una anemia normocítica, normocrómica, con prueba de Coombs negativa, sin relación con el grado de insuficiencia renal y de mecanismo desconocido (11).

Sibien Cameron y col. (15) no encuentran diferencias en la presentación clínica de los distintos tipos de GMP, otros autores han destacado algunas comprobaciones clínicas. Kim y col. (4) señalan: mayor frecuencia de proteinuria y hematuria asintomática en el tipo I; mayor frecuencia de síndrome nefrótico persistente, síndrome nefrótico y hematuria macroscópica en el tipo II y peor pronóstico en el tipo II, debido a la mayor frecuencia de formas histológicas con semilunas. También han sido señaladas como características de la enfermedad por depósitos densos: el inicio a menor edad, generalmente antes de los 20 años, el descenso de los niveles séricos de C_3 , la presencia de factor nefrótico C_3 y la recurrencia en los riñones trasplantados (Cuadro II).

Jackson y col. (19) han encontrado diferencias en la forma de presentación del tipo I respecto al tipo III. En el tipo III fue más frecuente el hallazgo de anomalías urinarias asintomáticas y la proliferación mesangial.

Evolución

La evolución de esta glomerulopatía es muy variable. La forma evolutiva más frecuente es el síndrome nefrótico persistente, pero pueden observarse evoluciones rápidamente progresivas o con proteinuria moderada aislada y función renal estable.

Pueden observarse remisiones prolongadas, seguidas a menudo de recaídas. Estas «fases silenciosas» de la enfermedad desde el punto de vista clínico, pueden durar años y son más frecuentes en la GMP tipo I. Habitualmente las anomalías histopatológicas relámpago persisten y a veces se observa hipocomplementemia aislada (4, 17). En una serie de 125 pacientes, 20 presentaban remisión

CUADRO III**Glomerulonefritis membrano-proliferativa
Evolución (n = 19 pacientes)**TIEMPO DE CONTROL ($\bar{x} \pm DS$) 42 \pm 72 meses

Situación al final del control

	Paciente	Frecuencia relativa
Sin alteraciones urinarias	3	0.16
Proteinuria no nefrótica	2	0.11
Proteinuria nefrótica	2	0.11
Insuficiencia renal crónica	4	0.21
Insuficiencia renal extrema	8	0.42

Tiempo de evolución a la insuficiencia renal extrema: 41 \pm 45 meses.

completa espontánea, lo cual debe considerarse al evaluar los tratamientos (18).

Los distintos tipos de GMP en su conjunto tienen habitualmente un curso evolutivo lento pero progresivo a la insuficiencia renal extrema, con ocasionales remisiones espontáneas (11). En la mayor parte de las series estudiadas, la pérdida de función renal alcanzó 50 a 60% de los casos, a los 10 a 12 años del inicio clínico de la enfermedad (1, 4, 15, 18).

A menudo el desarrollo de insuficiencia renal es precedido en 18 a 24 meses por la aparición o reaparición de un síndrome nefrótico o el agravamiento de la hipertensión arterial.

De los 19 pacientes analizados (Cuadro III), con un tiempo promedio de seguimiento de 42 \pm 72 meses (variación entre 4 y 318 meses), 8 pacientes evolucionaron a la insuficiencia renal extrema en un plazo promedio de 41 \pm 45 meses (entre 4 meses y 12 años); 4 pacientes al final de un seguimiento de 99 \pm 146 meses (rango entre 11 y 313 meses) presentan insuficiencia renal crónica; sólo 7 pacientes persisten con función renal normal, 3 con sedimento urinario normal y 4 con proteinuria. El seguimiento promedio de este último grupo fue de sólo 23 \pm 12 meses (entre 8 y 35 meses).

Pronóstico

Las revisiones clínicas han mostrado que son índices de mal pronóstico: la proteinuria nefrótica persistente, la hematuria macroscópica, la hipertensión arterial, el compromiso de la función renal inicial, la GMP tipo II y la presencia de semilunas epiteliales (4, 8, 14, 15, 19).

Cameron y col. (15) encontraron que la sobrevida de la función renal a los 10 años fue 40% en los pacientes con GMP tipo I y proteinuria nefrótica persistente y de 85% en los que no la presentaron.

Donadio y col. (14) señalaron que la hipertensión arterial

CUADRO IV**Glomerulonefritis membrano-proliferativa (Índices de mal pronóstico)**

- Síndrome nefrótico persistente
- Hematuria macroscópica
- Hipertensión arterial
- Compromiso de función renal inicial
- GMP Tipo II (con frecuentes semilunas epiteliales)

y el compromiso de la función renal inicial también serían índices de mal pronóstico, así como el debut con un síndrome nefrótico, lo cual es más frecuente en la GMP tipo II. Varios autores destacan que la GMP tipo II presenta peor evolución, principalmente vinculada a la mayor frecuencia de semilunas epiteliales (4, 8, 15).

Se ha observado que en los pacientes con proteinuria no nefrótica inicial que se mantienen estables o mejoran, las biopsias renales de seguimiento evidencian menor proliferación mesangial (1).

Schmitt y col. (2) señalan que en la GMP tipo I la alteración de la función renal es causada principalmente por el daño túbulointersticial más que por las lesiones glomerulares. En 259 biopsias observaron fibrosis intersticial con atrofia tubular en 33%, injuria tubular (NTA) en 15% y ambas lesiones en 8%. La severidad de las lesiones túbulointersticiales no se correlacionaron con la severidad de las alteraciones glomerulares y no comprobaron relación entre la severidad de las lesiones glomerulares y el nivel de creatininemia, salvo la presencia de semilunas epiteliales. Por el contrario, observaron una correlación estadísticamente significativa entre la severidad de las lesiones intersticiales y el compromiso de la función renal.

En nuestra experiencia, el análisis de la influencia de los índices considerados de mal pronóstico, en los 12 pacientes que fueron seguidos durante más de dos años, mostró que el grupo con insuficiencia renal inicial evolucionó a la insuficiencia renal crónica con mayor frecuencia que el grupo que no la presentaba (T. Fisher, $p < 0.05$). En cambio no se comprobaron diferencias estadísticamente significativas ni por la presencia de proteinuria nefrótica persistente ni por la presencia de macrohematuria, índices que han mostrado su importancia en estudios con mayor número de pacientes y mayores períodos de seguimiento.

En 6 casos en que se comprobó la existencia de semilunas epiteliales en más de 30% de los glomérulos, 5 debutaron con insuficiencia renal y a los dos años de evolución 4 persistían con insuficiencia renal. Sólo un paciente mejoró y mantiene función renal normal.

Tratamiento

El tratamiento de la GMP es aún controvertido. Se han

propuesto varios protocolos, ensayados en experiencias clínicas controladas y no controladas.

Kincaid-Smith propuso una terapia combinada con ciclofosfamida, dipiridamol y anticoagulantes (heparina y warfarina) con aparente buena respuesta. Pero se ha señalado la necesidad de considerar la relación riesgo-beneficio en un protocolo con agentes productores de severos efectos colaterales (20).

Mc Ener y col. (21) han utilizado en niños prednisona 2 mg/Kg (máximo 80 mg) en días alternos durante períodos prolongados, promedio 5-6 años y observaron mejoría de la proteinuria y de la hematuria y enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal, pero con graves efectos colaterales en algunos pacientes (22). Aún no se han realizado estudios controlados en adultos con este protocolo.

Zimmerman y col. (23, 24) demostraron en un estudio controlado los efectos beneficiosos del tratamiento con dipiridamol y warfarina, pero con severas complicaciones hemorragíparas.

Se han utilizado también los antiinflamatorios no esteroideos, que pueden disminuir la proteinuria, modificar la hemodinamia glomerular, disminuir el filtrado glomerular, modificar la permeabilidad de la pared capilar y alterar la reacción inflamatoria.

Donadio y col. (1, 14, 25) propusieron un protocolo con antiagregantes plaquetarios que parecía ser beneficioso en un estudio prospectivo randomizado realizado en 40 pacientes, niños y adultos, con GMP tipo I. Se utilizó dipiridamol 225 mg/día y ácido acetil salicílico 975 mg/día durante un año y se observó una mejoría de la sobrevida plaquetaria, la que estaba previamente acortada en 12 de los 17 pacientes, así como estabilización del filtrado glomerular en el grupo tratado en comparación con el grupo placebo. Luego de siete años de control observaron que en el grupo tratado la frecuencia de progresión a la insuficiencia renal extrema fue menor que en el grupo placebo. Nueve de 19 pacientes (47%) del grupo placebo estaban en insuficiencia renal entre 10 y 63 meses después del inicio del tratamiento (promedio 33 meses), en tanto en el grupo tratado sólo 3 de 21 pacientes (14%) evolucionaron a insuficiencia renal extrema entre 37 y 70 meses después de iniciado el estudio (promedio 62 meses). Los autores consideran que, además de la inhibición plaquetaria, este tratamiento produciría inhibición de la producción renal de prostaglandinas que contribuiría a estabilizar el filtrado glomerular, pues la dosis de ácido acetil salicílico disminuye la síntesis tanto del tromboxano A₂ plaquetario como de la prostaciclina de la pared vascular. El tromboxano A₂ podría actuar como un importante mediador no inmunológico de lesión vascular, al producir vasoconstricción, agregación plaquetaria y adhesividad leucocitaria. Sin embargo, en una reciente publicación, Donadio y col. (26) realizan una revisión crítica de los estudios clínicos randomizados con curvas de sobrevida y analizan las curvas de sobrevida desde el inicio del tratamiento de dos grupos de pacientes contemporáneos pareados, asignados al azar a tratamiento con dipiridamol, ácido acetil salicílico o placebo. Observaron que la sobrevida a los 10 años fue $92 \pm 4.5\%$, similar a la sobrevida esperada en la población general ($94 \pm 4\%$). En

los pacientes tratados la sobrevida fue $90 \pm 6.5\%$ y en el grupo con placebo fue $94 \pm 6\%$. La sobrevida de la función renal tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas; fue $49 \pm 11.5\%$ en el grupo tratado y $41 \pm 11\%$ en el grupo con placebo. Concluyen que no se ha probado ningún tratamiento efectivo para la GMP idiopática en niños ni adultos.

Montoliu y col. (27) postulan que la plasmaférésis facilita la recuperación de la insuficiencia renal en la GMP con evolución rápidamente progresiva, posiblemente al remover algunos mediadores sanguíneos de la lesión glomerular, pero la experiencia reunida es aún limitada.

Consideramos que entre las distintas terapéuticas ensayadas, el protocolo propuesto por Donadio tiene menores riesgos y lo utilizamos en el tratamiento de las formas clínicas habituales. Si la GMP cursa con insuficiencia renal rápidamente progresiva, utilizamos el protocolo de tratamiento de la glomerulonefritis rápidamente progresiva, asociando bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida.

Finalmente señalamos que, luego de llegar a insuficiencia renal extrema, estos pacientes pueden recibir un trasplante renal, aunque es frecuente la recidiva en el riñón transplantado de la GMP, principalmente de la tipo II (28-31). La evolución de la lesión renal en el riñón transplantado es habitualmente asintomática y raramente lleva a la insuficiencia renal.

Résumé

Voici une analyse clinique de l'évolution et du pronostic de la glomérulonéphrite membrano-proliférative ou mésangio-capillaire, définie comme une glomérulopathie chronique à prolifération des cellules mésangielles et épaisseur de la paroi capillaire glomérulaire. On y distingue trois types, dont le II ou maladie par dépôts denses, est une entité indépendante.

On voit que la fréquence des glomérulopathies primaires de l'adulte en Uruguay est de 9%, ayant tendance à diminuer pendant les dernières années.

19 patients assistés à l'Hôpital de Clínicas pendant la période 1976-89, sont étudiés. Les formes cliniques furent le syndrome néphrotique le syndrome néphritique aigu et la protéinurie pas symptomatique. L'hypocomplémentémie est fréquemment trouvée. Le pronostic est sévère et la moitié des patients se trouvent à la phase terminale de l'insuffisance rénale après 10 ans. Les traitements n'ont pas modifié cette évolution.

Summary

An analysis is carried out of the clinical presentation of the course and prognosis of membrano proliferative glomerulonephritis or mesangio capillary defined as a chronic glomerulopathy with proliferation of mesangial cells and thickening of the glomerular capillary wall. It comprises three types and it is considered that type II or disease from dense deposits is an independent entity.

It is stated that the rate among primary glomerulopathies in the adult in this country is 9% and there is confirmation of the diminution of incidence over the last few years.

The clinical characteristics of 19 patients treated at the University Hospital during the 1976-1989 period, is discussed. The patterns of clinical presentation consist of the nephrotic syndrome, the acute nephritic syndrome and the asymptomatic proteinuria. The hypocomplementemia is a frequent finding. The prognosis is a severe one and half of the patients are found in terminal renal failure within ten years. The treatments attempted have not modified this course.

Bibliografía

1. **Donadio J.** Membranoproliferative glomerulonephritis. In: R. Schrier and C. Gottschalk: Diseases of the Kidney. In: 4th Edition. Boston: Little Brown, 1988: 2035-60.
2. **Schmitt H, Cavalcanti de Oliveira J, Bohle A.** Tubulo-interstitial alterations in type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Pathol Res Pract* 1987; 182:6-10.
3. **Burkholder PM.** Atlas of Human Glomerular Pathology. Hagerstown: Harper and Row, 1974; 189.
4. **Kim Y, Michael A, Fish A.** Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. In: Brenner BM and Stein JH: Nephrotic Syndrome. New York: Churchill Livingstone, 1982: 237-58.
5. **Coleman T, Forristal J, Kosaka T et al.** Inherited complement component deficiencies in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1983; 24:681-90.
6. **Pussell B, Bourke E, Marwan N, Morris S.** Complement deficiency and nephritis (a report of a family). *Lancet*, 1980; 1:675-7.
7. **Galle P, Mahley P.** Electron dense alteration of Kidney basement membranes. A renal lesion specific of a systemic disease. *Am J Med* 1975; 58: 749-64.
8. **Levy M, Gubler M, Habib R.** New concepts on membranoproliferative glomerulonephritis. In: Kincaid-Smith P, D'Apice A, Atkins R: Progress in glomerulonephritis. New York: Wiley Medica, 1979.
9. **Sato H, Saito T, Seino J et al.** Dense deposit disease: Its possible pathogenesis suggested by an observation of a patient. *Clin Nephrol* 1987; 27:41-5.
10. **Hayslett J.** Role of platelets in glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1984; 310: 1457-8.
11. **Glasscock R, Adler S, Ward H, Cohen A.** Primary glomerular diseases. In: Brenner BJ, Rector F: The Kidney 3th Ed. México: Médica Panamericana, 1986; 1027-34.
12. **Sociedad Española de Nefrología, Grupo de estudio.** Variaciones de la incidencia de las distintas formas de glomerulonefritis primarias en España. Un estudio de 8.545 biopsias renales. *Nefrología* 1988; 8: 105-13.
13. **Matesanz R, Gonzalo A, Quereda O, Ortúñoz J.** Hacia una disminución de la glomerulonefritis membranoproliferativa en los programas de diálisis. *Med Clin (Barcelona)* 1986; 87: 606-7.
14. **Donadio J, Slack T, Holley K et al.** Idiopathic membranoproliferative (mesangiocapillary) glomerulonephritis. A clinicopathologic study, Mayo Clin Proc 1979; 54: 141-50.
15. **Cameron J, Turner D, Heaton J et al.** Glomerulonefritis mesangiocapilar idiopática. Comparación entre los tipos I y II en niños y adultos y pronóstico a largo plazo. *Am J Med* 1983; 74: 175-92.
16. **West CD.** Pathogenesis and approaches to therapy of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1976; 9: 1-7.
17. **West CD, Mc Adams J.** Membranoproliferativa glomerulonefritis. In: Massry G, Textbook of Nephrology. New York: Williams & Wilkins, 1981: 6.46-52.
18. **Habib R, Levy M.** Glomerulonefritis membranoproliferativa. In: Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP. Nefrología. Barcelona: Toray, 1981.
19. **Jackson E, Mc Adams J, Strife F, Forristal J, Welch T, West C.** Differences between membranoproliferative glomerulonephritis types I and III in clinical presentation, glomerular morphology and complement perturbation. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 115-20.
20. **Cameron J and R Glasscock.** The nephrotic syndrome. New York: Marcel Dekker; 1988.
21. **Mc Ener P, Mc Adams A, West C.** The effect of prednisone in a high-dose, alternate-day. Regimen on the natural history of idiopathic membrano-proliferative glomerulonephritis. *Medicine* 1986; 64: 401-24.
22. **Urizar R, Cerdá J.** Glomerulonefritis membranoproliferativa. Correlaciones clínico-patológicas y terapéuticas. *Rev Chil Pediatr* 1986; 57: 201-13.
23. **Zimmerman S, Hyman L, Vehling D, Burkholder P.** Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis with glomerular properdin deposition in allografts. *Ann Intern Med* 1974; 80: 169-75.
24. **Zimmerman S, Moorthy V, Dreher W, Friedman A, Varanasi V.** Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 1983, 75: 920-7.
25. **Donadio JV, Anderson C, Mitchell J et al.** Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1421-6.
26. **Donadio JV, Offord K.** Reassessment of treatment results in Membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 445-51.
27. **Montoliu J, Bergada E, Botey A et al.** Plasmapheresis induced recovery from renal failure mesangiocapillary glomerulonephritis of acute onset. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 19: 794-9.
28. **Cameron J, Turner D.** Recurrent Glomerulonephritis in two sibships. *Clin Nephrol* 1981; 16: 101-6.
29. **Glicklich D, Matas A, Sabley L.** Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type I. In: successive renal transplant. *Am J Nephrol* 1987; 7: 143-9.
30. **Leibowitch J, Halbwachs L, Wattel S, Gaillard M, Droz D.** Recurrence of dense deposits in transplanted Kidney: I.I. serum complement and nephritic factor profiles. *Kidney Int* 1979; 15: 396-403.
31. **Mc Lean R, Geiger H, Burke B et al.** Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis. Following kidney transplantation, In: Kincaid-Smith P, D'Apice A., Atkins R: Progress in glomerulonephritis. New York: Wiley Medical 1979.