

Aspectos pronósticos en la glomerulonefritis membranoproliferativa (GN MP)

A. GONZALO, D. MIRETE, N. GALLEGO, R. MATESANZ, C. QUEREDA, F. MAMPASO * y J. ORTUÑO.

Servicio de Nefrología. Servicio de Anatomía Patológica. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Se estudian 42 casos de glomerulonefritis membrano proliferativa (GN MP), con edades comprendidas entre 7 y 66 años. La biopsia renal se realizó en la mayoría de los casos en el primer año del comienzo aparente de la enfermedad. Morfológicamente 36 casos son GN MP con depósitos subendoteliales y 6 casos depósitos densos. En el momento de la biopsia presentaban síndrome nefrótico 57 %, insuficiencia renal 28 %, hipertensión 21 %, hematuria 83 %, proteinuria 28 % e hipocomplementemia 66 %. La supervivencia renal es del 56 % a los 5 años. La insuficiencia renal no se presentó en la evolución en ningún caso sin síndrome nefrótico y por el contrario se objetivó en el 77 % de los nefróticos. En el momento del último examen, con un tiempo medio de seguimiento de 4 años (1 a 9 años), 15 pacientes están en hemodiálisis, 5 en insuficiencia renal, 10 con función renal normal y 12 en remisión. Se ha correlacionado el curso clínico de la enfermedad con los diferentes patrones histológicos y con la hipocomplementemia. El síndrome nefrótico y la insuficiencia renal indican peor pronóstico, mientras que la hipocomplementemia y el tipo histológico no tienen significación pronóstica.

Palabras clave: Glomerulonefritis membranoproliferativa. Pronóstico.

THE PROGNOSTIC FEATURES IN MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

SUMMARY

Forty two cases of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) are studied (16 % of primary glomerulonephritis). 22 were male and 20 female, with ages ranging from 7-66 years. Renal biopsy was performed in most cases within the first year of the disease. Morphologically, 36 cases were classified as MPGN with subendothelial deposits and 6 cases as dense deposit disease. At the time of biopsy nephrotic syndrome was present in 57 %, impaired renal function in 28 % and hypocomplementaemia in 66 %. The actuarial survival was 56 % at fifth year. Renal failure was never observed in non-nephrotic patients but developed in 77 % of nephrotics.

At the last examination, after an average follow-up of 4 years (1 to 9 years), 15 patients are on regular hemodialysis, 5 had chronic renal failure, 10 showed normal renal function and 12 were in remission.

Clinical course has been correlated with each of the different histological patterns and results of C₃ measurements. Clinical course was similar in all groups.

Nephrotic syndrome and impaired renal function indicated a poor prognosis. However hypocomplementaemia or the presence of dense deposits had no prognostic significance.

Key words: Membranoproliferative glomerulonephritis. Prognosis.

INTRODUCCION

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GN MP) idiopática se describe por la mayoría de los autores como una nefropatía de evolución poco favorable, y en relación con los aspectos pronósticos hay varios trabajos en la literatura¹⁻⁴. Los diferentes tipos histológicos, según las alteraciones de la pared capilar⁵ y los patrones conoci-

Recibido: 31 de enero de 1983.
En forma definitiva: 3 de junio de 1983.
Aceptado: 22 de junio de 1983.
Correspondencia: Dra. Ana Gonzalo.
Servicio de Nefrología.
Centro Ramón y Cajal.
Carretera Colmenar, km. 9,1.
Madrid-34.

dos de activación del complemento^{6,7} indican que esta nefropatía comprende varios subgrupos. Y, sin embargo, aún es discutido si estos subgrupos tienen alguna relación con el pronóstico⁵ y si los mecanismos patogénicos pueden relacionarse con los datos clínicos y con la evolución.

En este trabajo se analiza la significación pronóstica de los principales datos clínicos, del tipo histológico y de la hipocomplementemia.

PACIENTES Y METODOS

Se estudian 42 casos de GN MP que representan el 16 % de las nefropatías glomerulares primarias y el 9 % del total de estudios renales. Se han excluido las enfermedades sistémicas.

La edad al comienzo aparente oscila entre 7 y 66 años, 12 con edad inferior a 14 años, 22 varones y 20 mujeres.

GN MP: EDAD AL COMIENZO

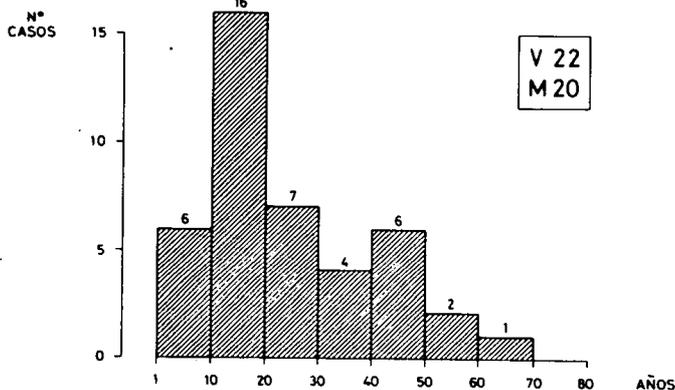


Fig. 1.—Edad al comienzo aparente.

El intervalo entre el comienzo aparente de la nefropatía y la biopsia renal es de un mes a 6 años. En 35 casos se realizó en el primer año. Cuatro casos han sido rebiopsiados con intervalos que oscilan entre 4 meses y 3 años del primer estudio histológico.

En todos los casos se ha realizado microscopía óptica e inmunofluorescencia y en 32 microscopía electrónica por los métodos previamente descritos⁸.

El período de seguimiento oscila entre 1 y 9 años (promedio de 4 años). Ningún enfermo recibió tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores.

TABLA I

DATOS HISTOLOGICOS EN GN MP (42 CASOS)

Tipo histológico	Localización de los depósitos		Inmunofluorescencia		
	DSE	DD	DSE	DD	
GN MP	35	4	2	6	C ₃ aislado C ₃ + Igs
Semilunas < 50 %	1	2	34	0	
	36	6	36	6	

Se emplean las siguientes definiciones: Síndrome nefrótico: proteinuria > 50 mg/kg/día; hipoproteinemia < 6 gr/100 ml. y albúmina sérica < 3 gr/100 ml. Insuficiencia renal: Cr ≥ 2,0 mg/100 ml. o Ccr ≤ 50 ml/min/1,73 m² o BUN ≥ 35 mg/100 ml. Remisión: ausencia de proteinuria y/o hematuria. Hipocomplementemia: valores de C₃ y/o CH50 inferiores a 2 DS del valor medio normal.

TABLA II
SINDROME DE COMIENZO EN GN MP

Síndrome nefrítico agudo	5
Síndrome nefrótico	13
Síndrome nefrótico + insuficiencia renal	9
Proteinuria y/o hematuria	15

El C₃ se ha determinado por inmunodifusión radial con antisuero monoespecífico (Berhing) y el CH 50 por inmunohemólisis utilizando EA 1 × 10⁹ cel/ml. (Cordis). La actividad C₃NeF se ha realizado por el método cuantitativo de BERTHOUX⁹. Como quelante se ha empleado Mg⁺⁺ EGTA en concentración final 0,01 M. La mezcla de Mg⁺⁺ EGTA + SHN + SP (suero problema) se ha incubado a 37° C durante 30 minutos. La medida del antígeno B se ha realizado por inmunodifusión radial utilizando antisuero específico anti-B (Kent). La dosificación del antígeno B se ha realizado a + 4° C antes de la incubación de la mezcla (concentración I) y después de la incubación (concentración II). El porcentaje de conversión resulta de: concentración I - concentración II/concentración I. Como controles se han utilizado diluciones (1/1, 1/2, 1/5) de SHN - Mg⁺⁺ EGTA. Los valores normales se han realizado en 40 donantes. El valor medio de conversión ha sido 7,8 y la DS 6,1. Se han tomado 2 DS por encima del valor medio considerando valores normales hasta el 20 % de conversión.

Las curvas de supervivencia actuarial se han realizado por el método de CUTLER y EDERER y para el análisis estadístico se ha empleado el χ² de YATES.

RESULTADOS

I. Histología

Según la clasificación de HABIB¹ se han distinguido dos variedades morfológicas dependiendo de la localización de los depósitos en la pared capilar glomerular (tabla I). Treinta y seis casos son GN MP con depósitos subendoteliales (DSE) y seis depósitos densos (DD). Además de las semilunas, en el grupo con DSE se asocian polinucleares en luces capilares en 4 casos y depósitos

GN MP: SUPERVIVENCIA

n = 42

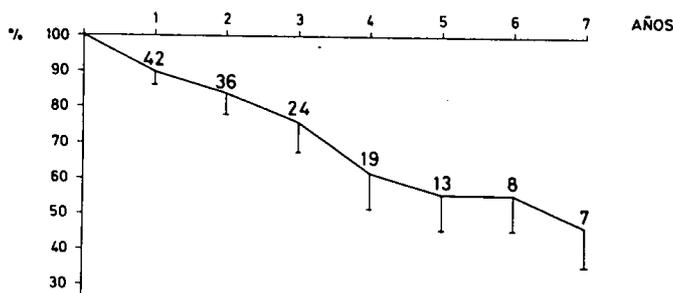


Fig. 2.—Curva de supervivencia actuarial global.

TABLA III

FRECUENCIA DE SINDROMES EN GN MP

	N.º	%
Hematuria	35	83
Síndrome nefrótico	24	57
Proteinuria	12	28
Insuficiencia renal	12	28
HTA	9	21

subepiteliales, bien identificados en microscopia electrónica, en 3 casos. En un caso los depósitos electro densos son aislados del tipo «humps» y en dos casos son de menor tamaño, más numerosos y contiguos, separados por púas.

El intersticio presenta atrofia tubular y fibrosis intersticial con cierta infiltración celular en casos con afectación glomerular severa y lesiones de esclerosis. En 9 casos que en algún momento cursaron con hipertensión y en 4 casos normotensos, los vasos de mediano y pequeño calibre presentan lesiones de hialinización arteriolar, proliferación del endotelio y reduplicación de la elástica interna.

Las biopsias repetidas no han mostrado cambios importantes aun con intervalos diferentes. Únicamente extensión y fibrosis de las semilunas, aumento de los depósitos glomerulares y/o de la esclerosis y cierta disminución de la celularidad. La intensidad de la inmunofluorescencia fue prácticamente similar y no hubo modificaciones en el tipo de inmunoglobulina depositada.

II. Clínica

La clínica renal fue precedida de infección respiratoria alta en 8 casos y sólo uno presentó ASLO elevada. La figura 1 representa la edad de comienzo aparente de la nefropatía. La mayor incidencia se sitúa entre 10 y 20 años.

La manifestación inicial fue: edemas en 23 casos, hematuria macroscópica en 6 casos, anuria en uno e hiper-

GN MP

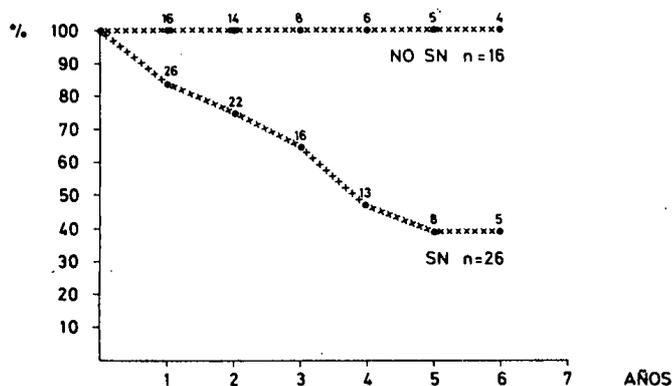


Fig. 3.—Curvas de supervivencia actuarial en 16 casos de GN MP sin síndrome nefrótico, y en 26 casos con síndrome nefrótico, al comienzo (24 casos) y en la evolución (2 casos).

GN MP: COMPLEMENTO

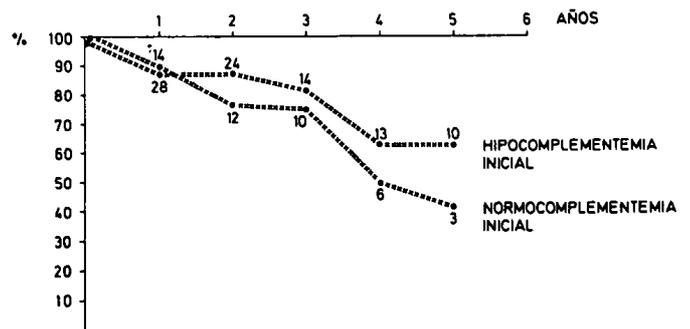


Fig. 4.—Curvas de supervivencia actuarial en 28 casos de GN MP con hipocomplementemia inicial (66%) y en 14 casos con normocomplementemia inicial (33%).

tensión arterial en 4 casos. En 8 casos fue detectada en análisis de rutina. El síndrome clínico de comienzo figura en la tabla II y la frecuencia de los síndromes en el momento de la biopsia renal en la tabla III.

Veinticuatro casos presentaron síndrome nefrótico al comienzo: 4 casos están en remisión espontánea completa (entre 1 y 3 años), 6 tienen un síndrome nefrótico persistente y 14 están en hemodiálisis (3 de ellos tuvieron un período transitorio de remisión del síndrome nefrótico y 6 tenían además insuficiencia renal asociada). Dos casos presentaron síndrome nefrótico durante la evolución.

La insuficiencia renal estaba presente al comienzo en 12 casos. En 3 casos fue transitoria (corresponden a síndrome nefrótico agudo de comienzo). De los 9 casos en que la insuficiencia renal no regresa, en 4 tiene un curso rápidamente progresivo con insuficiencia renal terminal entre los 3 y 12 meses del comienzo. Los otros 5 casos tienen un curso más prolongado: 2 llegan a la insuficiencia renal terminal a los 3 años del comienzo y 3 casos mantienen una insuficiencia renal estable a los 4-5 años del comienzo.

En el momento del último examen 15 pacientes están en programa de hemodiálisis (4 han sido trasplantados), 5 en insuficiencia renal estable, 10 con función renal normal y 12 en remisión.

El porcentaje acumulativo de supervivencia renal es del 56% a los 5 años, o lo que es igual, el 50% de mortalidad se sitúa a los 7 años del comienzo (Fig. 2).

En la tabla IV se resume la correlación entre los principales síndromes de comienzo, el tipo histológico y la evolución. La mayor mortalidad corresponde a los que comienzan con síndrome nefrótico (58% respecto a 5%). La diferencia es estadísticamente significativa. De hecho la insuficiencia renal no se presentó en la evolución en ningún caso sin síndrome nefrótico y, por el contrario, se objetivó en el 77% de los nefróticos. En la figura 3 se compara la supervivencia renal de los casos con síndrome nefrótico respecto a los que nunca lo presentaron. La insuficiencia renal inicial tiene también clara influencia en el pronóstico ya que la insuficiencia renal terminal fue más frecuente que en el grupo con función renal normal.

TABLA IV

CORRELACION ENTRE CLINICA DE COMIENZO, TIPO HISTOLOGICO Y EVOLUCION EN GN MP *

	Total Ca- sos	Síndrome nefrótico		Insuficiencia renal		Localización depósitos	
		Presen- te	Ausen- te	Presen- te	Ausen- te	DSE	DD
Hemodiálisis **	15	14 (58)	1 (5)	6 (50)	9 (30)	14 (38)	1 (16)
Insuficiencia renal	5	4 (16)	1 (5)	3 (25)	2 (6)	4 (11)	1 (16)
FR normal	10	2 (8)	8 (44)	0	10 (33)	6 (16)	4 (66)
Remisión	12	4 (16)	8 (44)	3 (25)	9 (30)	12 (33)	0
	42	24	18	12	30	36	6

* Número de casos y, entre paréntesis, porcentaje.

** SN p < 0,001. IR p < 0,05. Localización depósitos p > 0,05.

Por otra parte no hay diferencia significativa entre los grupos con diferente localización de los depósitos (DSE y DD).

III. Complemento

La hipocomplementemia inicial se objetivó en 28 casos (66 %) y la normocomplementemia en 14 casos (33 %). No existen diferencias en la supervivencia renal en ambos grupos (Fig. 4).

Los 6 casos con depósitos densos presentaron hipocomplementemia persistente. Ocho casos con depósitos subendoteliales tuvieron alteraciones transitorias en la evolución, y sólo en 3 casos tenían relación con la clínica (un caso de síndrome nefrítico agudo de comienzo, un caso de deterioro progresivo de la función renal y un caso de remisión).

La determinación de la actividad C₃NeF ha sido positiva en las GN MP con DSE en el 63 % de los casos con C₃ descendido y negativa en el 37 % de ellos. En las GN MP con DD ha sido positiva en todos los casos (tabla V).

DISCUSION

La distribución de nuestros casos en los dos tipos histológicos de GN MP es similar a la que se indica en la literatura.

No hemos encontrado la alta frecuencia de depósitos densos descrita por HABIB⁵.

La clínica de comienzo y la incidencia de síndrome ne-

frótico es similar a la de la mayoría de los autores. Sin embargo, la evolución de nuestros casos parece más favorable que la de KINCAID-SMITH³ y MANDALENAKIS⁴ que describen una mortalidad del 50 % a los 3 años y es similar a la de DAVIS¹⁰. Otros autores refieren que el 50 % de supervivencia se sitúa aproximadamente a los 12 años del comienzo^{1,11-13}. El mejor o peor pronóstico en las diversas series depende seguramente del número de casos, de las indicaciones de biopsia renal, de la duración del período de seguimiento y del número de casos incluidos con proteinuria y/o hematuria asintomática detectados en exámenes de rutina. No se ha encontrado diferencia en el pronóstico entre las GN MP con depósitos subendoteliales y depósitos densos. La alta mortalidad observada por HABIB en el grupo con depósitos densos se explica probablemente por la frecuente asociación con semilunas. El síndrome nefrítico, como señala la mayoría de los autores^{1,12-14}, tiene significación pronóstica. De hecho la insuficiencia renal no se presentó en la evolución en ningún caso sin síndrome nefrítico y, por el contrario, se objetivó en el 77 % de los nefríticos.

La hipocomplementemia no tiene valor pronóstico. No hay evidencia de una relación directa entre el descenso de C₃^{1,13,14} o la concentración de C₃NeF¹⁵ y la progresión de la enfermedad. La asociación frecuente en la mayoría de los casos de actividad C₃NeF con hipocomplementemia sugiere que el descenso de C₃ está directamente relacionado con la presencia de este factor en el plasma. Sin embargo, en las GN MP con depósitos subendoteliales, el 37 % de los casos con hipocomplementemia son C₃NeF «negativas», posiblemente debido a su carácter intermitente o a la presencia de un inhibidor

TABLA V

ACTIVIDAD SERICA C₃NeF EN GN MP

Grupos	C ₃ NeF Conversión C ₃	Negativo 0-20 %	Positivo 21-100 %	Total determi- naciones
Controles		40		40
GN MP	C ₃ normal	0	0	0
DD	C ₃ descendido	0	6	6
GN MP	C ₃ normal	20 (37 %)	35 (63 %)	55
DSE	C ₃ descendido	42	3	45

natural de este factor que enmascara su actividad¹⁶.

Por otra parte no se conoce ninguna relación entre los mecanismos patogénicos y el modo de evolución. Los complejos inmunes que se han encontrado con escasa frecuencia¹⁷ no tienen un significado patógeno definido. Y la GN MP con depósitos densos —en que la vía alterna de activación ha sido bien establecida— no tiene una evolución diferente, y más parece que esta enfermedad está en relación con una alteración en el contenido de ácido siálico de la membrana basal glomerular¹⁸. Así, por el momento, el pronóstico de esta nefropatía no está en relación con datos inmunológicos sino con datos clínicos, principalmente el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal. Esta observación es de interés ya que estos elementos clínicos tienen también importancia pronóstica en otras nefropatías —en las que están implicados mecanismos patogénicos diferentes— como la glomerulonefritis membranosa¹⁹ y la enfermedad de Berger^{20,21}.

BIBLIOGRAFIA

1. HABIB, R.; KLEINKNECHT, C.; GUBLER, M. C., y LEVY, M.: «Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases». *Clin. Nephrol.*, 1: 192-214, 1973.
2. BARIETY, J.; DRUET, P.; LOIRAT, P., y LAGRUE, G.: «Les glomérulonéphritis pariéto-prolifératives. Etude histopathologique en microscopie optique, électronique et en immunohistochimie de 49 cas. Corrélations anatomo-cliniques». *Path. Biol.*, 19: 259-283, 1971.
3. KINCAID-SMITH, P.: «The natural history and treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis». En Kincaid-Smith, Mathew and Lovell-Becker, *Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment*, pp. 591-609 (Wiley, N. York), 1973.
4. MANDALENAKIS, N.; MENDOZA, N.; PIRANI, C. L., y POLLACK, V. E.: «Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis». *Medicine*, 50: 319-355, 1971.
5. HABIB, R.; GUBLER, M. C.; LOIRAT, C.; BEN MAIZ, H., y LEVY, M.: «Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis». *Kidney Intern.*, 7: 204-215, 1975.
6. LEVY, M.; LOIRAT, C., y HABIB, R.: «Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children: correlations between light, electron, immunofluorescent microscopic appearances and serum C3 and C4 levels». *Biomedicine*, 19: 447-454, 1973.
7. WEST, C. D.: «Pathogenesis and approaches to therapy of mem-

- branoproliferative glomerulonephritis». *Kidney Intern.*, 9: 1-7, 1976.
8. MAMPASO, F.; GONZALO, A.; TERUEL, J.; LOSADA, M.; GALLEGÓ, N.; ORTUÑO, J., y BELLAS, C.: «Mesangial deposits of IgM in patients with the nephrotic syndrome». *Clin. Nephrol.*, 16: 230-234, 1981.
9. BERTHOUX, F. C.; CARPENTER, C. B.; FREYRIA, A. M.; TRAEGER, J., y MERRILL, J. P.: «Human glomerulonephritis and the C₃ nephritic factor (C₃NeF)». *Clin. Nephrol.*, 5: 93-100, 1976.
10. DAVIS, A. E.; SCHNEEBERGER, E. E.; GRUPE, W. E., y McCLUSKEY, R. T.: «Membranoproliferative glomerulonephritis (MP GN Type I) and dense deposit disease (DDD) in children». *Clin. Nephrol.*, 9: 184-193, 1978.
11. CAMERON, J. S.; OGG, C. S.; TURNER, D. R.; WELLER, R. O.; WHITE, R. H. R.; GLASGOW, E. F.; PETERS, D. K., y MARTIN, A.: «Mesangiocapillary glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia». En Kincaid-Smith, Mathew and Lovell-Becker, *Glomerulonephritis: morphology, natural history and treatment*, pp. 541-556 (Wiley, N. York), 1973.
12. BOTELLA, J.; SANZ, D., y TRAYER, J. A.: «Etude actuarielle de la survie des glomérulonéphritis chroniques primitives». (Abstract). 6.º Congreso Internacional de Nefrología, Florencia, 1975.
13. BARBIANO DI BELGIOJOSO, G.; TARANTINO, A.; COLASANTI, G.; BAZZI, C.; GUERRA, L., y DURANTE, A.: «The prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis». *Nephron*, 19: 250-258, 1977.
14. CAMERON, J. S.; OGG, C. S.; WHITE, R. H. R., y GLASGOW, E. F.: «The clinical features and prognosis of patients with normocomplementemic mesangiocapillary glomerulonephritis». *Clin. Nephrol.*, 1: 8-13, 1973.
15. SCHENA, F. P.; PERTOSA, G.; STANZIALE, P.; VOX, E.; PECORATO, C., y ANDREUCCI, V. E.: «Biological significance of C₃ nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis». *Clin. Nephrol.*, 18: 240-246, 1982.
16. LEIBOWITZ, J.; LEVEILLE, M.; HALBWACHS, L., y WATTEL, S.: «Hypocomplémentémie des glomérulonéphrites. Physiopathologie et implications pathogéniques». En *Actualités Néphrologiques de l'Hospital Necker*, pp. 227-243 (Flammarion, París), 1979.
17. MIRAPEIX, E.; YAGUE, J.; VIVES, J., y REVERT, L.: «Estudio del complemento, factor nefrítico y complejos inmunes circulantes en la glomerulonefritis crónica mesangiocapilar tipo I y tipo II». *Med. Clin.*, 77: 21-26, 1981.
18. GALLE, P., y MAHIEU, P.: «Electron dense alteration of kidney basement membranes». *Amer. J. Med.*, 58: 749-763, 1975.
19. GLUCK, M. C.; GALLO, G.; LOWENSTEIN, J., y BALDWIN, D. S.: «Membranous glomerulonephritis: evolution of clinical and pathologic features». *Ann. Int. Med.*, 78: 1-12, 1973.
20. EGIDO, J.; RIVERA, F.; SANCHO, J.; MORENO, M.; KREISLER, M., y HERNANDO, L.: «Estudio del sistema HLA y factores de riesgo para la insuficiencia renal en la glomerulonefritis mesangial IgA». *Nefrología*, 1: 21-27, 1981.
21. GUTIERREZ MILLET, V.; NAVAS PALACIOS, J. J.; PRIETO, C.; RUILOPE, L. M.; USERA, G.; BARRIENTOS, A.; ALCAZAR, J. M.; PEREZ PEREZ, A. J.; JARILLO, M. D., y RODICIO, J. L.: «Glomerulonefritis mesangial IgA idiopática. Estudio clínico e inmunopatológico de 40 casos y revisión de la literatura». *Nefrología*, 2: 21-34, 1982.