

CONTROVERSIAS EN NEFROLOGIA

Glomerulonefritis primarias-1988. Biopsiar, ¿para qué?

A. Gonzalo

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Resulta generalmente imposible conocer exactamente los criterios de biopsia renal en cada unidad en un momento preciso, ya que este aspecto no se comunica. En las alteraciones urinarias asintomáticas (proteinuria y/o microhematuria aislada) es particularmente variable y con frecuencia depende de factores no médicos. Este análisis se orienta en relación con la clínica y no trata de las preferencias «personales», que indudablemente existen, por lo que se ahorran desde el principio muchas explicaciones. Así, los aspectos que se analizan son: el reciente cuestionamiento de la biopsia renal en el síndrome nefrótico idiopático del adulto y las indicaciones de ésta en la microhematuria aislada en la infancia, y previamente se resume la situación actual sobre la historia natural de las nefropatías glomerulares primarias.

Desde el Simposium sobre Biopsia Renal en 1961 se considera que la clasificación histológica constituye la primera aproximación válida al análisis de las nefropatías glomerulares. Como el valor semiológico de una lesión glomerular no es absoluto, en la década siguiente se establecen las correlaciones anatómicas, y así conocemos actualmente la historia natural de las enfermedades en términos de porcentaje de supervivencia renal en relación con el tiempo y también los factores pronósticos (clínicos e histológicos) que influyen en su evolución. En realidad, lo que sabemos son datos de los pacientes con nefropatía que llegan a nefrología, tienen una histología y se resuelven o progresan a la insuficiencia renal a los cinco-quince años del comienzo aparente. Es decir, tenemos datos incompletos, y de ellos se debe obtener la mayor información posible.

Por otra parte, la experiencia clínica muestra que el curso clínico varía de un paciente a otro, aun con el mismo síndrome clínico y la misma histología, y el control atento de su evolución sigue siendo clave en el conocimiento de la enfermedad. Sólo así es posible detectar que, en ocasiones, algunas glomerulonefritis idiopáticas son secundarias a otra enfermedad

que se manifiesta posteriormente (paraproteínas, autoinmunes o neoplasias). Otras veces sucede que una nefropatía se sobreañade a otra previa^{1, 2}, es decir, se trata de dos enfermedades diferentes y aparentemente no relacionadas, que además de modificar la evolución tiene implicaciones terapéuticas.

Se admite que las remisiones y agudizaciones forman parte del curso natural de la enfermedad. Pero las «agudizaciones», que implican una evolución impredecible, conducen a reconsideraciones diagnósticas y no es infrecuente, desde el punto de vista práctico, realizar una segunda biopsia renal en esta situación. Así, se ha conocido que, en la nefropatía IgA, hay casos con deterioro agudo reversible en relación con episodios de hematuria macroscópica por necrosis tubular³.

Por otra parte, la historia natural está influida por factores exógenos o ambientales, y los datos obtenidos en un país no son aplicables por definición a otro. Por la misma razón, la falta de un marcador inmunogenético de una glomerulonefritis en un lugar no permite generalizar que tal relación no existe en el mundo⁴. En el Tercer Mundo, las infecciones crónicas son más frecuentes y los antígenos de estos agentes pueden iniciar glomerulopatías. También las infecciones virales pueden alterar la inmunidad, y como diferentes infecciones ocurren en diferentes países, el estudio de la historia natural parece necesariamente restringido geográficamente.

En el trasplante, el conocimiento de la enfermedad de base tiene importancia, ya que las nefropatías glomerulares primarias recidivan o se producen «de novo». La incidencia de ambas es difícil de estimar.

Finalmente, señalar que la recopilación ordenada de datos clínicos, con intervalos regulares de tiempo, en grupos de pacientes seleccionados según la histología, continúa siendo necesaria para comprender mejor la historia natural.

La biopsia renal en el síndrome nefrótico idiopático del adulto

Recientemente, Hlatky, en 1982⁵, y Kassirer⁶, en 1983, han cuestionado la práctica de la biopsia renal en el síndrome nefrótico idiopático (SNI) del adulto. Consideran la opción de administrar 125 mg. de

Correspondencia: Dra. Ana Gonzalo.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

prednisona en días alternos durante dos meses a todos los pacientes con SNI basándose en el riesgo potencial de la biopsia, el costo económico que supone (2.500-3.000 dólares por dos-tres días de ingreso hospitalario sin complicaciones) y los menores efectos secundarios de los esteroides en pauta alterna. Reconocen implícitamente que se expone a un número indeterminado de pacientes a un tratamiento innecesario (y con efectos secundarios), pero valoran positivamente las remisiones inducidas sin control histológico. Aunque ambos autores son partidarios de realizar la biopsia en los casos corticorresistentes, Kassirer⁶ admite como válida también la opción de «no tratamiento y no biopsia», quizá para ahorrar más.

El SN por lesiones mínimas (nefrosis lipoidea) es la causa más frecuente de SN, y la mayoría de los casos ocurre en la infancia, ya que comprende el 94 % de los niños inferiores a seis años y el 59 % entre los seis y catorce años. La remisión se produce en el 93 % a las ocho semanas de tratamiento y sólo el 4 % remiten posteriormente. En el adulto, la incidencia es del 20 %⁷, el 60 % remiten a las ocho semanas y el 16 % más tarde⁸. Desde que la correlación anatomoclínica fue establecida en la infancia con una probabilidad superior al 85 %⁹, la nefrosis corticosensible no requiere control histológico en el primer brote. Por el contrario, en el adulto esta correlación no existe y la práctica de la biopsia renal es la primera aproximación racional al estudio del SN. Hay que recordar además que la nefrosis lipoidea es una entidad que no tiene prevención ni curación, pero tiene tratamiento. Los casos no tratados tienen el riesgo de presentar todas las complicaciones del SN (trombosis, infecciones, fracaso renal agudo). El International Study of Kidney Diseases in Children, iniciado por Barnett en 1967 —que recomendó una pauta estándar de tratamiento—, ha influido en otros grupos que utilizaron las mismas definiciones, obteniéndose muy pronto, en la nefrología pediátrica, una homogeneidad de criterios que ha facilitado la comparación de resultados y conclusiones entre los diferentes hospitales. Finalmente, señalar que el pronóstico de la nefrosis depende de varios factores: las complicaciones del SN, el efecto de la proteinuria «per se», el tipo histológico y la respuesta al tratamiento.

La biopsia renal en la microhematuria aislada en la infancia

La microhematuria aislada es una indicación discutida de biopsia renal en la infancia, debido a que la evolución inmediata es generalmente buena y a la falta de especificidad de alguna de las lesiones histológicas encontradas (expansión mesangial, depósitos

mesangiales de IgM, IgC y C₃ ó C₃ en el polo vascular), que no constituyen una entidad anatomoclínica definida. Además, la descripción en la mayoría de las series de un número variable de casos con histología normal e inmunofluorescencia negativa ejerce un efecto disuasorio adicional. Hay autores que biopsian de forma rutinaria la microhematuria aislada persistente durante más de un año en la infancia¹⁰ y otros la recomiendan si hay historia familiar de hematuria en parientes de primer grado o si se presenta un episodio de hematuria macroscópica¹¹. La experiencia clínica muestra que muchos de estos enfermos son biopsiados en la edad adulta ante la incertidumbre que supone la ausencia de un diagnóstico.

La hipercalcemia como causa de hematuria

Desde 1981 se conoce que la hematuria puede ser la primera manifestación de una hipercalcemia idiopática¹². En los últimos años se ha comprobado que un 25-30 % de los niños con microhematuria o con hematuria recurrente de causa desconocida pueden tener una hipercalcemia renal o absortiva^{13, 14} y que algunos de ellos desarrollan litiasis años después de la detección de la hematuria¹². El control eficaz de la hipercalcemia implica la desaparición de la hematuria, y si ésta persiste hay que pensar en otra etiología^{13, 14}. La ausencia de cilindros hemáticos y la normalidad de la morfología de los hematíes en el sedimento sugieren un origen no glomerular de la hematuria asociada a la hipercalcemia. En estos casos, la hematuria se produce seguramente por mínimas lesiones en el epitelio urinario provocadas por pequeños cálculos no detectables radiológicamente. Algunos de estos enfermos habían sido biopsiados previamente por sospecha de glomerulonefritis y no tenían lesiones glomerulares¹⁴, lo que demuestra que la perseverancia en la evolución controlada permite llegar al diagnóstico en un número adicional de casos¹⁵.

Variantes del síndrome de Alport

El síndrome de Alport es un trastorno heterogéneo con una transmisión genética compleja. La combinación de adelgazamiento y laminación de la membrana basal glomerular se consideran las alteraciones ultraestructurales características. Sin embargo, ambas lesiones no son específicas, ya que se encuentran en otras nefropatías glomerulares¹⁶, y además la laminación puede aparecer en estructuras no glomerulares (membrana basal tubular). En opinión de Rumpelt¹⁷, la lesión básica es el adelgazamiento de la membrana basal, que se caracteriza por una lámina densa (de 50-150 nm de espesor), que empieza a laminarse como resultado del despegamiento focal

de los pies de los podocitos y sucesivo depósito subepitelial de nueva lámina densa. La laminación aparece, pues, como una lesión secundaria. La membrana basal adelgazada representa la persistencia de un estado embrionario de la lámina densa y puede considerarse el resultado de un trastorno en su desarrollo. El adelgazamiento de la membrana basal, idéntico al que se observa en el síndrome de Alport, se ha descrito en otras dos situaciones: la hematuria benigna familiar¹⁸ y en los glomérulos fetales normales. Si la membrana basal fina asociada a la hematuria familiar es una entidad diferente o una variante del Alport, constituye actualmente un dilema. Se han descrito pacientes en los que la laminación no se detectó en la primera biopsia y sí en otra más tardía¹⁹. Un problema particular son los casos que evolucionan a la insuficiencia renal y no tienen laminación, por lo que el mal pronóstico no se excluye por la membrana basal adelgazada¹⁹, como se propuso inicialmente, catalogándola de hematuria «benigna» familiar. Por otra parte, los enfermos sin historia familiar y con laminación son considerados a efectos pronósticos como una variante atípica del Alport²⁰.

El estudio reciente de Rambusek²¹ muestra que las nefropatías familiares comprenden un grupo relativamente amplio de diferente presentación y pronóstico, con una incidencia del 10 %. Hay que destacar que en el 80 % de los pacientes estudiados, la enfermedad renal en los parientes de primer grado no era conocida y se descubrió después de un estudio rutinario dirigido. Esta observación hace suponer que la frecuencia de nefropatías familiares está generalmente infraestimada. El análisis realizado en 24 familias de la República Federal Alemana (tabla I) es de utilidad, ya que clasifica los pacientes en diferentes categorías según el estudio histológico (ultraestructural) y la evolución controlada. Esta clasificación es más adecuada que la de Grunfeld²², que designa como

síndrome de Alport todos los casos con nefritis hereditaria.

En el momento actual se puede considerar que: 1) Es necesaria la investigación de microhematuria en parientes de primer grado, ya que la historia familiar de nefropatía es generalmente desconocida o inconcreta. 2) En presencia de hematuria familiar, decidir cuál es la persona más idónea para ser biopsiada, teniendo en cuenta la mayor facilidad de acceso en el adulto, y, por otra parte, que determinadas alteraciones de la membrana basal son difíciles de catalogar en fases precoces y que ésta es más delgada en la infancia. 3) En los casos de membrana basal fina, la evolución que han tenido los parientes afectados tiene valor pronóstico. 4) Posibilidad de consejo genético.

Conclusiones

Las correlaciones anatomoclínicas establecidas—que deben entenderse como provisionales, hasta que una característica biológica o etiológica defina cada entidad—nos sitúan en un sistema lógico que es útil como base de reflexión. Por otra parte, la historia natural de las nefropatías de lenta evolución está por determinar, ya que será necesario conocer datos de veinte o treinta años en muchas condiciones cuyo tiempo medio de evolución es ahora de cinco-quince años.

El riesgo de biopsia renal, mínimo en la práctica, resulta excesivo si ésta no es perfectamente analizada con todas sus técnicas por un patólogo experto. Finalmente, la importancia de la biopsia renal en la nefrología actual no es exclusiva. El mejor conocimiento de la inmunidad y de los marcadores genéticos son métodos no excluyentes, sino complementarios.

Tabla I. Incidencia y clasificación de las nefropatías familiares. Estudio de Rambusek en la República Federal Alemana²¹

	N.º familias afectadas	N.º de pacientes (%)	V/M	Edad al diagnóstico (media)	N.º biopsias	IRCT
1. Síndrome de Alport	14	63 (62,4)	33/30	18 años (3 meses-65 a.)	18	24
a) Clásico	12	51 (50,5)	25/26	16 años (3 meses-65 a.)	16	20
b) Variantes	2	12 (11,9)	8/4	22 años (3-32 años)	2	4
2. GN progresiva hereditaria con adelgazamiento de la MBG únicamente	2	10 (9,9)	7/3	26 años (3-33 años)	7	3
3. Hematuria benigna familiar con adelgazamiento de la MBG únicamente	1	8 (7,9)	0/8	38 años (3-82 años)	2	0
4. GN IgA familiar	6	18 (17,8)	7/11	21 años (3-71 años)	8	3
5. SNI familiar con FGS	1	2 (1,9)	2/10	25 años (25-27 años)	2	2
Total	24	101 (100) ≈	49/52		37	32

MBG = membrana basal glomerular. SNI = síndrome nefrótico idiopático. FGS = glomerulosclerosis focal.

Bibliografía

1. Brulles A, Caralps A y Vilardell M: Nephrotic syndrome with minimal glomerular lesions (lipoid nephrosis) in an adult diabetic patient. *Arch Pathol Lab Med* 101:270, 1977.
2. Peces R, Riera JR, López Larrea C y Alvarez J: Steroid responsive nephrotic syndrome associated with early diabetic glomerulopathy in a child. *Nephron* 46:76-82, 1987.
3. Subias R, Darnell A, Torras A, Bergada E y Revert L: Fracaso renal agudo por necrosis tubular durante un episodio de hematuria en una nefropatía mesangial IgA. *Nefrología* 7:65-69, 1986.
4. Mallick NP, Short CD y Hunt LP: How far since Ellis? The Manchester study of glomerular disease. *Nephron* 46:113-124, 1987.
5. Hlatky MA: Is renal biopsy necessary in adults with nephrotic syndrome? *Lancet* 2:1264-1268, 1982.
6. Kassirer JP: Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic syndrome? *Kidney Int* 24:561-575, 1983.
7. Sharpstone P, Ogg CS y Cameron JS: Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults: a survey of incidence in South-East England. *Br Med J* 2:533-535, 1969.
8. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C y Williams DG: Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 29:1215-1223, 1986.
9. Churg J, Habib R y White RHR: Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report of International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1:1299-1302, 1970.
10. Gubler MC, Rault G, Beaufils H, Naizot C, Beziau A, Gros F y Habib R: Hématurie isolée chez l'enfant. Problèmes diagnostiques. Evolution. *Seminaire de Néphrologie Pédiatrique* 1984, pp 94-99.
11. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B y Greifer I: Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. *Kidney Int* 25:94-99, 1984.
12. Roy S, Stapleton FB, Noe HN y Jerkine G: Hematuria preceding renal calculus formation in children with hipercalciuria. *J Pediat* 99:712-715, 1981.
13. López Gómez JM, Gómez Camera F, López Ramos A, Luque A, Cervera A y Lecea A: Hipercalciuria idiopática asociada a hematuria en la infancia. *Nefrología* 3:85-88, 1983.
14. Stapleton FB, Roy S, Noe N y Jerkings G: Hipercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 310:1345-1348, 1984.
15. Teruel JL y Gallego N: ¿Existe realmente una hematuria idiopática? *Med Clin* (en prensa).
16. Vargas J, Martínez MA, Gutiérrez Millet V, Nieto J, Ortega MP y Martínez Tello FJ: Alteraciones ultraestructurales de la lámina densa de la membrana basal del capilar glomerular. Su utilidad diagnóstica y su significado patogénico. *Nefrología* 7:29-36, 1987.
17. Rumpelt HJ: Alport's syndrome: specificity and pathogenesis of glomerular basement membrane alterations. *Pediat Nephrol* 1:422-427, 1987.
18. Tina L, Jenis E, Jose P, Medani C, Zapadopoulos Z y Calcano P: The glomerular basement membrane in benign familial hematuria. *Clin Nephrol* 17:1-4, 1984.
19. Beathard GA y Granholm NA: Development of the characteristic ultrastructural lesion of hereditary nephritis during the course of the disease. *Am J Med* 62:751-756, 1977.
20. Habib R, Gubler MC, Hinglais N, Noel LH, Droz D, Levy M, Mahieu P, Foidart JM, Perrin D, Bois E y Grunfeld JP: Alport's syndrome: experience at Hôpital Necker. *Kidney Int* 21:S20-S28, 1982.
21. Rambusek M, Hartz G, Waldherr R, Andrassy K y Ritz E: Familial glomerulonephritis. *Pediat Nephrol* 1:416-418, 1987.
22. Grunfeld JP, Grateau G, Noel LH, Charbonneau R, Gubler MC, Savage COS y Lockwood CM: Variants of Alport's syndrome. *Pediat Nephrol* 1:419-421, 1987.