



Nefropatía membranosa idiopática en paciente de edad avanzada con diabetes mellitus tipo 2

O. Costero, C. Díaz, F. de Álvaro, A. Torre, F. Gil, M. L. Picazo* y J. Martínez-Ara

Servicio de Nefrología. Departamento de Anatomía Patológica*. Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

Presentamos un paciente de 85 años con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome nefrótico clínico y bioquímico. La biopsia renal mostró una nefropatía membranosa estadio I-II. Descartada la existencia de neoplasia, se inició tratamiento esteroideo, sin comprobar modificación en la proteinuria al cabo de dos meses de tratamiento. Se discuten los factores que deben hacer sospechar la existencia de lesiones glomerulares, diferentes a la glomeruloesclerosis diabética, que sugieran la realización de biopsia renal, su importancia pronóstica y terapéutica, así como posibles aspectos patogénicos.

Palabras clave: **Diabetes mellitus. Nefropatía diabética. Nefropatía membranosa.**

IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN AN ELDERLY PATIENT WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

SUMMARY

We report an 85 years-old patient with type 2 diabetes mellitus and both clinical and biochemical nephrotic syndrome. The renal biopsy showed membranous nephropathy at stage I-II. There was no evidence of malignancy. The patient was treated with steroids, and two months later the proteinuria had not improved. The objects under discussion are the factors that should lead to suspect the existence of glomerulonephritis, other than diabetic glomerulosclerosis, suggesting the need for kidney biopsy. We also focus on the prognostic and therapeutic relevance, as well as on the common pathogenic aspects.

Key words: **Diabetes mellitus. Diabetic nephropathy. Membranous nephropathy.**

Recibido: 7-VII-2000.

En versión definitiva: 13-XI-2000.

Aceptado: 13-XI-2000.

Correspondencia: Dra. Olga Costero Fernández

Servicio de Nefrología

Hospital La Paz

Paseo de la Castellana, 261

28046 Madrid

E-mail: costerof@jazzfree.com

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de Nefropatía Diabética (ND) se realiza en la mayoría de los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) en base a criterios clínicos¹ como son: larga evolución de la enfermedad, daño de los diferentes órganos diana e insuficiencia renal precedida de proteinuria. Sin embargo aunque estos criterios parecen más evidentes en el caso de DM tipo 1, no son tan claros en la DM tipo 2.

La incidencia de enfermedad glomerular no diabética en pacientes con DM oscila, según las diferentes series publicadas, entre el 8-22% y cuando sólo se examina la población con DM tipo 2 esta incidencia aumenta hasta el 28%. Es posible que la incidencia real no se conozca y que estas cifras estén subestimadas ya que en la mayoría de los pacientes con DM y proteinuria no se realiza biopsia renal de forma rutinaria.

Aunque se han descrito distintas formas de glomerulonefritis asociadas a la glomeruloesclerosis diabética, la nefropatía membranosa (NM) se presenta como la lesión histológica asociada más frecuentemente con la diabetes, con una incidencia^{1,2} entre el 3-13% según los diferentes trabajos publicados.

Presentamos el caso de un paciente varón de 85 años de edad, hipertenso, con insuficiencia renal crónica (IRC) ligera-moderada en relación con probable nefroangioesclerosis, al no disponer de biopsia previa, diagnosticado de DM tipo 2 tres años antes de su ingreso, sin lesiones de retinopatía diabética, que ingresa en nuestro servicio para estudio de síndrome nefrótico clínico y bioquímico. La biopsia renal mostró lesiones compatibles con NM estadio I-II. Se analizan los factores que deben hacer sospechar la existencia de lesiones glomerulares diferentes a la glomeruloesclerosis diabética que sugieran la realización de biopsia renal y la trascendencia que supone su confirmación histológica tanto desde el punto de vista pronóstico como terapéutico. Además dada la mayor incidencia de NM en relación con otras glomerulopatías en los pacientes con DM se comentan aspectos patogénicos comunes.

CASO CLÍNICO

Varón de 85 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial de larga evolución en tratamiento farmacológico con antagonistas del calcio, insuficiencia venosa crónica, IRC grado moderado-severo (Cr. sérica basal 1,6 mg/dl) por probable nefroangioesclerosis, DM tipo 2 diagnosticada 3 años antes, controlada con tratamiento dietético y sin signos de retinopatía diabética. Un mes previo a su in-

greso en nuestro servicio refiere agravamiento de los edemas pretibiales y maleolares relacionados con su insuficiencia venosa, a los que se añade edema escrotal de inicio matutino y con empeoramiento a lo largo del día y disnea de moderados esfuerzos. Inicialmente consulta con su médico de Atención Primaria, siendo tratado con furosemida. Ante la falta de respuesta es remitido al hospital. A su ingreso el paciente está afebril, eupneico, consciente y orientado y presenta ligera palidez cutáneo-mucosa. Tensión arterial: 150/85. Frecuencia cardíaca: 72 lpm. Cabeza normal, cuello sin ingurgitación yugular. Auscultación cardíaca rítmica, sin soplos. Auscultación respiratoria con disminución del murmullo en base izquierda. Abdomen, sin hallazgos patológicos y extremidades inferiores con edemas hasta muslos que dejan fóvea. Edema escrotal. No signos de trombosis venosa profunda. Pulsos periféricos conservados. Analítica al ingreso: leucocitos $7,30 \times 10^3/\mu\text{L}$ con fórmula normal, hemoglobina 15,4 g/dl, hematocrito 46,6%, plaquetas $152 \times 10^3/\mu\text{L}$ VSG 19 mm/h, sodio 141 mM/L, potasio 4,1 mM/L, urea 86 mg/dl, creatinina 1,8 mg/dl, aclaramiento de creatinina 41,8 ml/m, colesterol total 380 mg/dl, colesterol-HDL 85 mg/100 ml colesterol-LDL 176 mg/100 ml, triglicéridos 188 mg/dl, albúmina 2,6 g/dl, proteínas totales 5,4 g/dl. GOT, GPT, LDH, GGT, fosfatasa alcalina, glucosa, calcio, fósforo y bilirrubina dentro de los límites normales. Proteinograma en sangre: albúmina 44,2%, alfa-1 9,4%, alfa-2 17,4%, beta 18,2%, gamma 10,7%. En orina: sodio 59 mEq/L, potasio 36 mEq/L, creatinina 74 mg/dl, proteinuria 8,07 g/24 horas. Coagulación: actividad de protrombina 120%, tiempo de cefalina 28,4", fibrinógeno 488. Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario 6,5 ng/ml (valores normales: 0-5 ng/ml), alfa-fetoproteína 3,44 ng/ml (valores normales: 0-15 ng/ml), PSA 3,4 ng/ml (valores normales: 4,1-10 ng/ml), enolasa neuroespecífica 8,1 ng/ml (valores normales: 2,4-8,9 ng/ml). Eje hipofiso-tiroideo sin alteraciones, C₃ y C₄ normales. ANA, ANCA, factor reumatoide y anticuerpos anti-membrana basal glomerular negativos.

En la radiografía de tórax se objetiva derrame pleural izquierdo e índice cardiorácico en el límite alto de la normalidad, con aorta elongada y densa, con placa de ateroma en cayado. La ecografía renal mostró riñones de tamaño normal, con parénquima ligeramente adelgazado, imágenes quísticas en ambos riñones. Se procedió a la realización de biopsia renal percutánea observando un parénquima renal correspondiente a la zona cortical que incluía una media de 28 glomérulos, 11 de los cuales presentan una esclerosis global del ovillo capilar. El resto mostraba una lesión difusa y generalizada. Se observa una ligera ampliación de los ejes mesangiales, que mostraban

un ligero incremento de la matriz mesangial, con mínimos incrementos de la celularidad. Las paredes de los capilares glomerular se encontraban engrosadas debido a la presencia de depósitos pequeños, regulares y bastante semejantes entre sí, localizados en la vertiente epitelial de la membrana basal. Con las técnicas de metenamina plata se observan sólo de forma ocasional pequeñas proyecciones espiculares de la membrana basal. Las pequeñas arteriolas mostraban depósitos hialinos subendoteliales, las arterias musculares intralobulillares de mediano y gran calibre presentaban un notable engrosamiento fibroblástico de la íntima, con una capa media conservada o ligeramente adelgazada. En el estudio inmunohistológico se observaron depósitos difusos y generalizados, granulares, de tamaño bastante regular, localizados en las paredes de los capilares glomerulares, de IgG, C₃ y cadenas ligeras kappa y lambda. Con el diagnóstico histológico de nefropatía membranosa estadio I-II y dada la edad del paciente así como la ligera elevación de la cifra del antígeno carcinoembrionario se procedió a descartar proceso neoplásico asociado a nefropatía membranosa. Para ello se realizó TAC tóraco-abdomino-pélvico y estudio colonoscópico, que resultaron negativos. El paciente fue dado de alta 15 días después de su ingreso, instaurándose tratamiento esteroideo a dosis de 1 mg/kg/día, junto con tratamiento diurético y con un inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina. Dos meses después, la cifra de proteinuria no había experimentado cambios respecto a controles previos.

DISCUSIÓN

La ND constituye en los países occidentales la principal causa de IRC, debido fundamentalmente a un aumento de la supervivencia de estos pacientes. La ND se presenta en igual proporción en los pacientes con DM tipo 1 y tipo 2, de forma que casi el 50% de los pacientes con ambos tipos de diabetes tienen riesgo de desarrollar nefropatía al cabo de 25 años del inicio de la enfermedad.

El diagnóstico de ND se establece en la mayoría de los casos en función de criterios clínicos. La presencia de proteinuria y/o hematuria y la aparición de insuficiencia renal precedida de proteinuria son interpretados en la mayor parte de los pacientes en el contexto de ND. El diagnóstico clínico de ND parece más evidente en la DM tipo 1, de forma que la posibilidad de que el desarrollo de proteinuria en este grupo de paciente esté en relación con glomeruloesclerosis diabética es del 85-99% si hubiera signos de retinopatía diabética, y de casi el 100% si la evolución de la enfermedad superase los 20 años.

Sin embargo, en la DM tipo 2, la validez de los criterios clínicos no es tan exacta, ya que la concordancia entre ND y retinopatía desciende hasta el 63%, la duración de la diabetes es más difícil de precisar y la presencia de proteinuria en el momento del diagnóstico de la enfermedad alcanza hasta el 8% de los casos, porcentaje que aumenta a medida que lo hace la edad del paciente.

El hallazgo de lesiones glomerulares de origen diabético en pacientes con DM oscila entre el 8-22% en el caso de DM tipo 1 y alcanza el 28% en la DM tipo 2. Estas cifras sólo son orientativas, dado que probablemente estén subestimadas ya que el número de pacientes en los que se realiza biopsia renal representa una minoría.

La aparición de alteraciones urinarias o el deterioro de la función renal no concordantes con la historia natural de ND incrementa la posibilidad de enfermedad renal no diabética². En 1980 Venkateswara y cols.³, publicaron el resultado de las biopsias de tres pacientes con DM y síndrome nefrótico de comienzo reciente, encontrando dos casos de NM asociada a lesiones de glomeruloesclerosis diabética y un caso de NM pura, aconsejando la realización de biopsia en los casos de hematuria persistente, deterioro brusco de la función renal y la presencia de proteinuria masiva sin retinopatía ni insuficiencia renal. Lee y cols.¹, en una serie de 22 pacientes con DM tipo 2 que fueron biopsiados entre los años 1992-1998 observaron en 14 de ellos enfermedad renal no diabética y en 8 lesiones de ND. Entre ambos grupos no había diferencias significativas en relación con la proteinuria medida en orina de 24 horas, aclaramiento de creatinina, creatinina y albúmina séricas sí como en la incidencia de neuropatía o hipertensión; sin embargo, la corta evolución de la diabetes y la ausencia de retinopatía fueron factores significativamente asociados con enfermedad renal no diabética. En nuestro caso y al igual que en los trabajos anteriores los datos clínicos que hacían sospechar un origen no diabético y que por lo tanto motivaron la realización de biopsia renal fueron una historia de DM diagnosticada tres años antes, sin retinopatía, empeoramiento brusco de los edemas habituales con síndrome nefrótico manteniendo estable la función renal. Por lo tanto estaría indicada la realización de biopsia renal^{1,3} en pacientes diabéticos ante: hematuria persistente, fallo renal rápidamente progresivo, proteinuria masiva sin insuficiencia renal, sin retinopatía u otra evidencia de enfermedad microvascular y ante duración corta de la diabetes mellitus.

La confirmación histológica de lesiones de origen no diabético puede ser fundamental desde el punto de vista pronóstico y terapéutico en muchos casos. A pesar de que en nuestro paciente no parece que

modificó la proteinuria a los dos meses de iniciar el tratamiento, al tratarse de un varón de edad avanzada con proteinuria severa, ambos factores relacionados con mal pronóstico en el curso evolutivo de la NM^{4,5}, condicionó el instaurar tratamiento esteroideo. Antes de comenzar con el mismo se procedió a descartar proceso neoplásico^{6,7} ya que hasta en el 20% de los pacientes con edad mayor de 60 años con NM presentan un proceso neoplásico subyacente, y en el 30-75% de ellos no es descubierto en el momento del diagnóstico, por lo tanto creemos que dada la edad avanzada, el diagnóstico histológico de la biopsia renal, la mínima elevación del antígeno carcinoembrionario, así como la elevada incidencia de cáncer de colon tanto en la población general, como asociado a NM, nos llevó a la realización de colonoscopia para descartar esta patología, y de TAC tóraco-abdomino-pélvico para excluir la existencia de procesos tumorales a otros niveles.

Existen otros autores que cuestionan el empleo de tratamiento esteroideo y su efecto beneficioso^{8,9} en la NM idiopática, justificado por el curso lento de la enfermedad, la tendencia a la remisión espontánea, y la ausencia de grandes estudios a doble ciego.

Casi todas las formas de enfermedad glomerular se han descrito en pacientes diabéticos: nefropatía IgA, NM, mínimos cambios glomerulares, amiloidosis, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulosclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis aguda y nefritis lúpica². A pesar de ello, la NM parece destacar sobre el resto en casi todas las series con una incidencia entre el 3-13% en las diferentes series publicadas^{1,10,11}. Esta asociación invita a pensar si se trata de una simple coincidencia o existe un mecanismo patogénico común desconocido hasta hoy. Furuta y cols.¹⁰ encontraron en tres pacientes diabéticos con NM depósitos de insulina de origen porcino en la pared de los capilares glomerulares, formulando la hipótesis que el poder inmunógeno de la insulina de origen animal, originaría inmunocomplejos formados por insulina y anticuerpos anti-insulina responsables del desarrollo de NM. La utilización de insulina humana con mucha menor antigenicidad, aunque no nula, hace menos probable pensar en este mecanismo. Otra hipótesis sería que las alteraciones de la estructura glomerular ocasionadas por la diabetes inducen la formación, por mecanismos aún desconocidos, de depósitos subepiteliales y por lo tanto de NM. A favor de esta teoría estaría el hecho del aumento de la frecuencia de glomerulonefritis por inmunocomplejos en pacientes con ND^{13,14}, lo cual se ha relacionado con un deterioro más rápido de la función renal^{13,14}.

En conclusión, la aparición de alteraciones urinarias o deterioro de la función renal incoherentes con

la historia natural de ND aumenta la posibilidad de enfermedad renal no diabética. La realización de biopsia renal para su confirmación diagnóstica puede ser fundamental tanto desde el punto de vista pronóstico como terapéutico en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee EY, Chung CH, Choi SO: Non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Yonsei Med J* 40: 321-326, 1999.
2. Kasinath BS, Mujais SK, Spargo BH, Katz AI: Nondiabetic renal disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 75: 613-617, 1983.
3. Venkateswara K, Crosson JT: Idiopathic membranous glomerulonephritis in diabetic patients: report of three cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 140: 624-627, 1980.
4. 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* 301: 1301, 1979.
5. Fuiano G, Stanziale P, Balletta M: Effectiveness of steroid therapy in different stages of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 4: 1022-1029.
6. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM: Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 22: 5-10, 1993.
7. Glasscock RJ: Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 7: S64-S71, 1992.
8. Lewis EJ: Idiopathic membranous nephropathy, to treat or not to treat. *N Engl J Med* 329: 127-129, 1993.
9. Cameron JS: Membranous nephropathy and its treatment. *Nephrol Dial Transplant* 7: S72-S79, 1992.
10. Suzuki Y, Ueno M, Hayasi H, Nishi S, Satou H, Karasawa R, Inn H, Suzuki S, Maruyama Y, Arakawa M: A light microscopic study of glomerulosclerosis in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between clinical and histological features. *Clin Nephrol* 42: 155-162, 1994.
11. Matsumura N, Hanatani M, Nishino T, Ishihara K, Kishimoto T, Tonomura Y, Shiiki H, Kanauchi M, Dohi K: The clinicopathological significance of hematuria in diabetics. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 36: 1036-1045, 1994.
12. Furuta T, Seino J, Saito T, Sato H, Agatsuma J, Ootaka T, Yoshinaga K: Insulin deposits in membranous nephropathy associated with diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 37: 65-69, 1992.
13. O'Neill WM, Wallin JD, Walker PD: Hematuria and red blood cells cast in typical diabetic nephropathy. *Am J Med* 74: 389-395, 1983.
14. Cavallo T, Pinto JA, Rajaraman S: Immune complex disease complicating diabetic glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 4: 347-354, 1984.
15. Hopper J Jr: Membranous glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 79: 285, 1973. Fuina G, Stanziale P, Balletta M: Effectiveness of steroid therapy in different stages of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 4: 1022-1029, 1989.
16. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Battle D: Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2547-2552, 1998.
17. Davison AM, Johnston PA: Glomerulonephritis in elderly. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 9): 34-37, 1996.
18. Ishigaya T, Miura Y, Aoyagi R, Muruyama Y: A case of superimposed renal lesions of IgA and membranous nephropathy with diabetic nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 34: 931-938, 1992.
19. Coggins CH: Is membranous nephropathy treatable? *Am J Nephrol* 1: 219, 1981.