

Nefropatía diabética y no diabética en pacientes con diabetes mellitus

A. GONZALO, F. MAMPASO *, C. QUEREDA y J. ORTUÑO.

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

RESUMEN

Se ha realizado biopsia renal en 10 pacientes con diabetes (2 casos tipo I y 8 casos tipo II) por afectación renal disociada con la historia natural de la nefropatía diabética. Ningún caso tiene retinopatía. La edad oscila entre 8 y 76 años. El intervalo entre el diagnóstico de diabetes y la aparición de nefropatía es de 0 a 10 años. Al comienzo presentan síndrome nefrótico 3 casos, proteinuria 6 casos y fracaso renal agudo un caso. En tres casos se asocia hipertensión y en 2 tubulopatía proximal. El diagnóstico histológico se ha realizado con microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica en todos los casos. Tienen nefropatía diabética, forma intercapilar difusa, 3 casos; lesiones mínimas con inmunofluorescencia negativa, un caso; nefropatía membranosa 3 casos; nefropatía membranosa con patrón lineal antitubular, un caso; GN proliferativa endocapilar, un caso; nefropatía diabética, forma nodular, con depósitos mesangiales de IgA, un caso.

En resumen, la afectación glomerular en la diabetes puede deberse a una glomerulonefritis primaria con o sin lesiones diabéticas. Finalmente, la ausencia de retinopatía no descarta, en algunos casos, la nefropatía diabética.

Palabras clave: Glomerulosclerosis diabética. Nefropatía membranosa. Glomerulonefritis. Biopsia renal.

DIABETIC AND NON DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

SUMMARY

Kidney biopsy was performed in 10 patients with diabetes aged from 8 to 76 years (2 cases Type I and y Type II) for renal involvement inconsistent with the natural history of diabetic nephropathy. Retinopathy was absent in all cases. The time between diagnosis of diabetes and first renal symptoms was 0 to 10 years. The clinical onset was with proteinuria in 6 cases, nephrotic syndrome in 3 and acute renal failure in 1. Hypertension was present in three cases and proximal tubular disorder in two. Histological diagnosis was based on light, electron and immunofluorescence microscopy. Diabetic nephropathy, diffuse intercapillary lesion, was present in 3 cases; minimal change 1 case; membranous nephropathy 3 cases; membranous nephropathy with anti tubular basement membrane antibody 1 case; endocapillary glomerulonephritis 1 case; diabetic nephropathy, nodular lesion, with mesangial IgA deposits 1 case.

Thus, glomerular involvement in diabetes may be due to primary glomerulonephritis with or without diabetic nephropathy. The absence of retinopathy does not exclude, in some cases, diabetic nephropathy.

Key words: Diabetic glomerulosclerosis, membranous nephropathy, glomerulonephritis, renal biopsy.

Recibido: 9-IV-1985.

En forma definitiva: 3-VI-1985.

Aceptado: 20-VI-1985.

Correspondencia: Dr. A. Gonzalo.

Servicio de Nefrología.

Centro Ramón y Cajal.

Carretera de Colmenar, km. 9,100.

28034 Madrid.

INTRODUCCION

La afectación renal clínica de la diabetes ocurre en períodos muy variables de la enfermedad, aunque se admite que existe una correlación entre la duración de la diabetes y la nefropatía. Según GELLMAN¹ cuando aparece la proteinuria el tiempo medio de evolución de la diabetes es de $17,3 \pm 6$ años y la insuficiencia renal crónica terminal se produce a los 3 años de la aparición de la proteinuria. Por otra parte, la proteinuria como primera manifestación de la glomeruloesclerosis diabética (GSD) representa la localización renal de una afectación vascular generalizada del organismo y cuando ésta aparece, además de indicar mal pronóstico, se acompaña casi invariablemente de otros signos de microangiopatía, particularmente de retinopatía y neuropatía.

Desde un punto de vista práctico, en la mayoría de los casos el diagnóstico de GSD como causa de proteinuria o síndrome nefrótico se simplifica por la existencia de retinopatía. Esta asociación es tan consistente que, en ausencia de retinopatía, se considera que las alteraciones renales no son consecuencia de la diabetes y en estas circunstancias se han descrito casos de nefropatías glomerulares primarias²⁻¹¹. En todo caso, se describe un amplio espectro de lesiones renales no diabéticas como la amiloidosis, nefropatía lúpica y sarcoidea y la glomerulonefritis por complejos inmunes asociada a tratamiento con clorpropamida.

Este trabajo analiza la clínica y lesiones histológicas de 10 pacientes diabéticos con datos de nefropatía glomerular, sin retinopatía y con un tiempo de evolución de la diabetes relativamente corto.

MATERIAL Y METODOS

La diabetes se ha diagnosticado según los criterios establecidos por el National Diabetes Data Group¹². Ninguno de los casos presentaba en el momento del estudio inicial retinopatía ni neuropatía. El examen de fondo de ojo lo realizó el Servicio de Oftalmología. Los criterios para el diagnóstico de retinopatía diabética han sido: signos de neovascularización, microaneurismas

y hemorragias o exudados. No se practicó angiografía con fluoresceína. La biopsia renal se realizó al objetivarse datos de afectación glomerular en discordancia con la historia natural de la nefropatía diabética. En ningún caso la historia clínica era sugestiva de enfermedad sistémica. El título de antiestreptolisina O, C₃ y C₄ fueron normales y los anticuerpos antinucleares y el antígeno de superficie B de la hepatitis negativos.

El tejido renal se estudió por microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica por los métodos descritos anteriormente¹³. Se ha analizado con especial atención el tamaño de la membrana basal glomerular en microscopía electrónica. Los controles incluyen doce casos de lesiones glomerulares mínimas, con edades entre 10 y 60 años, y medidas de 2.700 Å a 4.000 Å de espesor, considerando esta última cifra el límite superior del tamaño normal.

El estudio de anticuerpos circulantes antimembrana basal tubular (MBT) se realizó por inmunofluorescencia indirecta. Las secciones de riñón humano normal se incubaron con diluciones seriadas del suero del paciente y después de lavar con PBS se incubaron de nuevo con antisuero fluoresceinado anti-IgG humana (Meloy). El título de anticuerpos en el suero del paciente fue la dilución positiva más alta. Como control se utilizó la tinción directa del tejido renal con antisuero IgG fluoresceinado y suero humano normal.

Los aspectos clínicos y datos de laboratorio se resumen en la tabla I. Se trata de nueve varones y una mujer. En dos la diabetes es insulina dependiente (tipo I) y en ocho tipo II controlada con dieta y/o antidiabéticos orales. Cuatro de estos casos requirieron insulina ocasional durante episodios infecciosos intercurrentes. Tres casos eran hipertensos. La duración de la diabetes en el momento de realizar la biopsia renal oscila entre 1 y 10 años. En dos casos el comienzo aparente de la nefropatía y la diabetes fue simultáneo. Cuatro casos presentaban síndrome nefrótico, uno insuficiencia renal y otro cursó con fracaso renal agudo. En dos pacientes se detectó tubulopatía proximal con descenso del umbral de bicarbonato y aminoaciduria patológica.

RESULTADOS

Las lesiones histológicas se describen en la tabla II. Cuatro casos presentan glomeruloesclerosis diabética: tres con la forma intercapilar tienen escasas alteraciones en microscopía óptica consistentes en engrosamiento mesangial leve y membrana basal glomerular aumentada de tamaño (fig. 1), y uno con la forma nodular, en el que se asocian además depósitos mesangiales de IgA. Dos

TABLA I
DATOS CLINICOS

N.º caso	Edad	Sexo	Tipo diabetes	Duración Conocida diabetes (años)	Proteinuria mg/kg/día	Hematies minuto	Creatinina sérica (mg/dl.)	Historia de HTA	Otros
1	51	V	II	6	35	100.000	1,3	+	Insulina ocasional
2	60	M	II	4	40	< 10.000	1,4	+	Insulina ocasional
3	12	V	I	1	20	< 10.000	0,8	-	Tubulopatía proximal
4	50	V	II	4	24	< 10.000	1,0	-	Insulina ocasional
5	59	V	II	0	60*	30.000	0,9	-	
6	8	V	I	7	64*	< 10.000	3,0	-	Tubulopatía proximal
7	47	V	II	0	20	< 10.000	1,1	+	
8	60	V	II	2	70*	< 10.000	1,0	-	
9	76	V	II	10	30	230.000	9,0	-	FRA oligúrico. Insulina ocasional
10	53	V	II	1	72*	180.000	1,2	-	

* Con proteínas totales < 6 g/dl. y albúmina < 3 g/dl.

TABLA II
DATOS HISTOLOGICOS

N.º caso	Microscopía óptica	Inmunofluorescencia	Electrónico	
			Membrana basal	Depósitos
1	GSD (intercapilar)	Acentuación lineal IgG, C ₃ glomerular	Engrosada	—
2	GSD (intercapilar)	Negativa	Engrosada	—
3	GSD (intercapilar)	Acentuación lineal IgG glomerular y tubular	Engrosada	—
4	Lesiones mínimas	Negativa	Normal	—
5	Membranosa I	No glomérulos	Engrosada	Subepitelial
6	Membranosa II, infiltración celular intersticial	IgG, C ₃ granular periférico	Engrosada	Subepitelial
7	Membranosa II	IgG, C ₃ lineal tubular	Engrosada	Subepitelial
8	Membranosa I	IgG, C ₃ granular periférico	Engrosada	Subepitelial
9	Endocapilar, polinucleares, lesiones vasculares	IgG, C ₃ humps	Normal	Subepitelial
10	GSD (nodular)	IgA, C ₃ mesangial	Engrosada	Mesangial

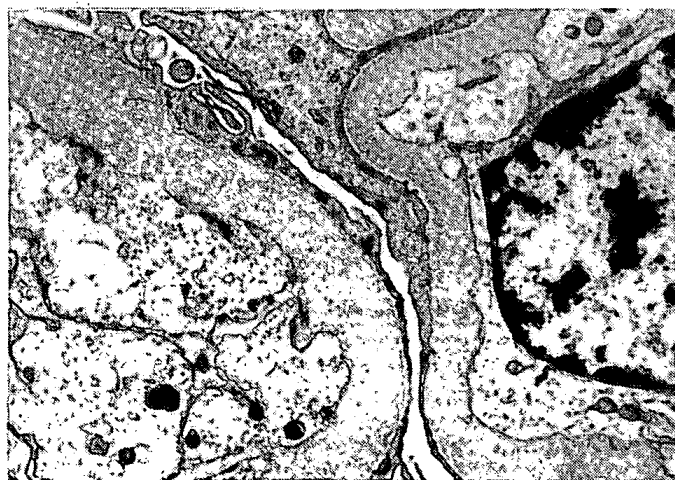


Fig. 1.—Ultraestructura del caso 3. Glomeruloesclerosis. Engrosamiento de la membrana basal glomerular (9.800 Å). X 12.900.

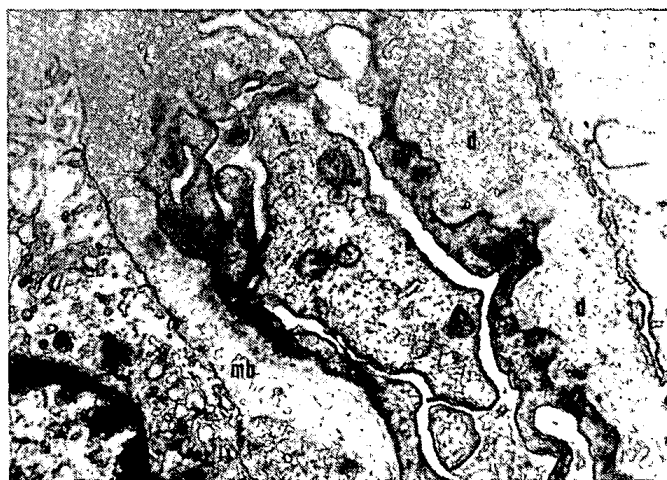


Fig. 2.—Ultraestructura del caso 8. Depósitos (d) subepiteliales y membrana basal (mb) aumentada de tamaño (6.200 Å) en las zonas sin depósitos. X 15.600.

casos hipertensos tienen lesiones vasculares compatibles con nefroangioesclerosis y ninguno de ellos presenta alteraciones en la arteriola aferente. Cuatro casos tienen una nefropatía membranosa. La microscopía electrónica muestra depósitos electro densos de localización subepitelial con una membrana basal glomerular aumentada de tamaño (fig. 2). Un caso de nefropatía membranosa tiene además afectación túbulo intersticial con pa-

trón lineal de IgG y C₃ tubular y anticuerpos circulantes antimembrana basal tubular al título de 1/100 y 1/500, determinados en distintos períodos de la evolución.

Un caso tiene una glomerulonefritis endocapilar difusa con lesiones vasculares consistentes en engrosamiento de la media y proliferación de la íntima en vasos de mediano calibre.

La evolución de cada caso se resume en la tabla III.

TABLA III
EVOLUCION

N.º caso	Clínica de comienzo	Diagnóstico histológico	Evolución
1	P - H	GSD (intercapilar)	Desconocida
2	P	GSD (intercapilar)	Cr = 3 a los 3 años. Retinopatía. Exitus por infarto a los 4 años
3	P	GSD (intercapilar)	Proteinuria estable a los 3 años
4	P	Lesiones mínimas	Remisión espontánea al año
5	SN	Membranosa I	Persiste síndrome nefrótico al año
6	SN + IR	Membranosa II + anti-MBT	Hemorragia pulmonar intraalveolar. En DPCA a los 3 años. Retinopatía
7	P	Membranosa II	Proteinuria persistente 3 años. Remisión espontánea posterior durante 2 años
8	SN	Membranosa I	Exitus por ACVA al año
9	FRA	GN endocapilar	Recuperación parcial del FRA. Exitus por infarto a los 9 meses
10	SN	GSD (nodular) + IgA	Remisión parcial espontánea de SN. Proteinuria-hematuria a los 6 meses

DISCUSION

En este estudio se han constatado lesiones renales diversas diabéticas y no diabéticas.

Conviene señalar en primer lugar que los cuatro casos con GSD presentan dos aspectos de interés poco frecuentes: la ausencia de retinopatía y la corta evolución de la diabetes (entre 1 y 6 años). Aunque en el aspecto estadístico las lesiones retinianas preceden a la nefropatía, los resultados de la observación clínica muestran que la evolución individual de la nefropatía y retinopatía es imprevisible. Y del mismo modo que se han descrito series cortas de diabéticos de más de 40 años de evolución sin proteinuria y a veces sin retinopatía¹⁴, la aparición de nefropatía en casos de diabetes reciente — aunque infrecuente — no es excepcional. KASINATH⁷ ha señalado la falta de relación ocasional entre la duración de la diabetes y la existencia de GSD en casos que tampoco presentan retinopatía. En este sentido hay que recordar que como la evolución de pacientes individuales no modifica la evolución media del grupo, la posibilidad de GSD «precoz» debe tenerse en cuenta.

El diagnóstico de otro tipo de GN primaria en diabéticos tiene obviamente implicaciones de carácter pronóstico y terapéutico, ya que generalmente se asume que los pacientes diabéticos con datos de nefropatía glomerular tienen GSD. Los casos descritos de lesión renal sobreañadida a la GSD incluyen: GN aguda endocapilar postinfecciosa^{11, 15, 17}, GN rápidamente progresiva con proliferación extracapilar¹¹, membranoproliferativa tipo I⁷, nefropatía IgA¹⁶ y membranosa^{7, 10}. Además también se han mencionado GN primarias sin lesiones de GSD (tabla IV). En estos casos se trata de GN aguda endocapilar, cambios mínimos y nefropatía membranosa, es decir, de lesiones potencialmente reversibles, que tienen tratamiento específico o de curso favorable, por lo que el aspecto pronóstico adquiere aquí mayor relieve.

La asociación de membranosa y diabetes fue inicialmente mencionada por CHURG¹⁸. Aunque no constan detalles individualizados de los pacientes, refiere

25 diabéticos en 126 casos. Nuestra incidencia es de 4 diabetes y 28 membranosas idiopáticas. La asociación entre membranosa y diabetes implica probablemente factores inmunogenéticos. El haplotipo B8 (18)-DR 3 se encuentra en la nefropatía membranosa idiopática y en otra serie de enfermedades, entre las que se incluye la diabetes tipo I. Por otra parte, la historia natural de la nefropatía membranosa difiere sustancialmente de la glomerulosclerosis diabética, pues un considerable número de pacientes cursa con remisión completa espontánea — 34 % en nuestra revisión¹⁹ — y en los casos de enfermedad persistente la insuficiencia renal crónica terminal se produce después de varios años. Además PONTICELLI²⁰ ha descrito una pauta alternante de metilprednisolona y clorambucil durante 6 meses induciendo remisión parcial o completa del síndrome nefrótico en el 72 % de los casos. Así la nefropatía membranosa puede tener mejor pronóstico, aunque la combinación de membranosa y GSD posiblemente empeora la evolución conduciendo a un rápido deterioro de la función renal. Respecto a los aspectos morfológicos, la microscopia óptica y la inmunofluorescencia son, en general, en los casos descritos sin GSD, similares a la membranosa idiopática. Sin embargo, la ultraestructura de los casos de este estudio muestra un aumento del tamaño de la membrana basal glomerular que ha sido señalado también por KOBAYASHI⁶.

Finalmente destacar que la incidencia real de nefropatía no diabética en diabéticos es difícil de conocer, ya que la biopsia renal no se realiza en la diabetes con evidencia clínica de nefropatía. En este sentido ciertos elementos clínicos que son infrecuentes en la GSD pueden alertar sobre la posibilidad de una nefropatía no diabética: la hematuria, la proteinuria importante persistente sin insuficiencia renal, el deterioro brusco de función renal sin causa explicable y los datos de nefropatía glomerular sin retinopatía. La histología renal en estas circunstancias permite un diagnóstico preciso necesario para establecer un pronóstico o iniciar un tratamiento que puede influir favorablemente en el curso de la enfermedad renal.

Tabla IV
NEFROPATIAS PRIMARIAS EN DIABETES. RESUMEN DE LA LITERATURA

Autor	N.º casos	Nefropatía	Duración diabetes	Retinopatía	N.º referencia bibliográfica
Kasinath	1	Membranosa	20 años	No	7
Murphy	2	Membranosa	No consta	No consta	9
Warms	1	Membranosa	19 años	No	4
Rao	1	Membranosa	20 años	No	10
Kobayashi	3	Membranosa	4-8 años	No	6
Wass	1	Membranosa	14 años	Sí	5
Robinson	1	SN CS (sin histología)	Simultánea	No	8
Urizar	5	SN CS (cambios mínimos)	1 mes-10 años	No	2
Brulles	1	SN CS (cambios mínimos)	15 años	No	3
Kasinath	1	SN (cambios mínimos)	10 meses	No	7
Wass	1	SN CS (cambios mínimos)	8 meses	No	5
Olivero	1	GN aguda endocapilar	8 años	No consta	11
Kasinath	1	GN aguda postestreptocócica	20 años	No	7

NEFROPATIA DIABETICA Y NO DIABETICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

BIBLIOGRAFIA

1. Gellman DD, Pirani CL, Soothill JF, Muehrcke RC, Kark RM. Diabetic nephropathy: clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* 38:321-367, 1959.
2. Urizar RE, Schwartz A, Top F, Vernier RL. The nephrotic syndrome in children with diabetes mellitus of recent onset. *New Engl J Med*. 281:173-181, 1969.
3. Brulles A, Caralps A, Vilardell M. Nephrotic syndrome with minimal glomerular lesions (lipoid nephrosis) in an adult diabetic patient. *Arch Pathol Lab Med* 101:270, 1977.
4. Warms PC, Rosenbaum BJ, Michelis MF, Haas JE. Idiopathic membranous glomerulonephritis occurring with diabetes mellitus. *Arch Int Med* 132:735-738, 1973.
5. Wass JAH, Watkins PJ, Dische FE, Parsons V. Atypical glomerular disease in diabetes mellitus. *Proc EDTA*, vol. 13, pp. 546-551, 1976.
6. Kobayashi K, Harada A, Onoyama K, Shimamatsu K, Maeda T, Fijimi S, Omae T. Idiopathic membranous glomerulonephritis associated with diabetes mellitus. Light immunofluorescence and electron microscopy study. *Nephron* 28:163-168, 1981.
7. Kasinath BS, Mujais SK, Spargo BH, Katz AI. Nefropatía no diabética en pacientes con diabetes mellitus. *Am J Med (ed. española)* 18:263-367, 1983.
8. Robinson GC, McConnel D. Simultaneous onset of diabetes mellitus and the nephrotic syndrome. *Can Med Assoc J* 85:80-81, 1961.
9. Murphy WM, Sharad DD, McCormack LJ, Osborne DG. Immunopathologic studies in glomerular diseases with membranous lesions. *Am J Clin Pathol* 60:361-375, 1973.
10. Rao KV, Crosson JT. Idiopathic membranous glomerulonephritis in diabetic patients. Report of three cases and review of the literature. *Arch Int Med* 140:624-627, 1980.
11. Olivero J, Suki WN. Acute glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Arch Int Med* 137:732-734, 1977.
12. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057, 1979.
13. Mampaso F, Leyva-Cobian F, Martínez Montero JC, Gonzalo A, Bellas C, Moneo I, Junquera E. Mesangial proliferative glomerulonephritis with unusual intramembranous granular dense deposits. *Clin Nephrol* 19:92-98, 1983.
14. Cameron JS, Ireland JI, Watkins PJ. The kidney and renal tract. En *Complications of Diabetes*. Ed. por Keen H y Jarret H. London, E. Arnold, 1975, pp. 99-150.
15. Sharma HM, Yum MN, Kleit S. Acute glomerulonephritis with diabetes mellitus. Report of a case. *Arch Pathol* 97:152-154, 1974.
16. O'Neill WM, Wallin JD, Walker PD. Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. *Am J Med* 74:389-395, 1983.
17. Aziz S, Cohen AH, Winer RL, Llach F, Massry S. Diabetes mellitus with immune complex glomerulonephritis. *Nephron* 23:32-37, 1979.
18. Churg J, Ehrenreich T. Membranous nephropathy. En *Glomerulonephritis*. Ed. por Kincaid-Smith P, Mathew TH, Lovell Becker EN, York J. Wiley and Sons, 1973, pp. 443-448.
19. Gonzalo A, Mampaso F, Martín E, Ortuño J. Historia natural de la nefropatía membranosa idiopática del adulto no tratada. *Nefrología* 5:25-29.
20. Ponticelli P, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, Grassi C, Limido D, Pasquali S, Volpini T, Sasdelli M, Locatelli F. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *New Engl J Med* 310:946-950, 1984.