

## ORIGINALES

# Evolución de la incidencia de glomerulonefritis membranoproliferativa en la población infantil española. Un estudio de 1.364 biopsias renales

Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología.

### Resumen

Se ha realizado un estudio, colaborativo y retrospectivo, para comprobar si la incidencia de glomerulonefritis membranoproliferativa ha disminuido en nuestro país en los enfermos menores de quince años.

Doce hospitales han aportado su experiencia en glomerulonefritis idiopáticas, diagnosticadas por biopsia renal y estudiadas con microscopía óptica e inmunofluorescencia, desde 1972 a 1986.

Los diagnósticos se han dividido en los siguientes apartados: glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de Berger, glomerulonefritis membranosa, síndrome nefrótico con lesiones glomerulares mínimas, síndrome nefrótico con hialinosis segmentaria y local, glomerulonefritis extracapilar con más del 50 % de semilunas, otras glomerulonefritis y no clasificables. La distinción entre glomerulonefritis membranoproliferativa I y II ha sido posible en todos los protocolos menos uno.

El número total de biopsias ha sido 1.364 y el de glomerulonefritis membranoproliferativas 97 (7,11 %).

Se han distribuido los datos en períodos de cinco años cada uno: I. - 1972-1976 (240 biopsias), II. - 1977-1981 (571), III. - 1982-1986 (553) y se ha analizado la evolución de la incidencia de esta enfermedad. Comparando los períodos I y II ha habido una disminución significativa desde el 11,25 al 6,83 % ( $p < 0,05$ , pero a partir de este momento no se ha modificado de modo sustancial (5,62 % en el período III).

Divididos los diagnósticos por zonas: en el Mediterráneo la incidencia ha sido baja y estable (5,5 % de promedio), en el norte ha habido una disminución llamativa (del 16,6 al 6,2 %) pero irrelevante por el escaso número de enfermos, y en el centro se ha apreciado un descenso gradual que alcanza valores significativos entre los períodos I y III (16,88 y 5,64 %).

A. Alonso, J. L. Alvarez Granda, L. M. Callis, M. Callis, M. Galbe, N. Gallego, M. García Fuentes, L. García García, E. Lara, C. Loris, A. Luque, S. Málaga, F. Mampaso, M. J. Martínez, R. Matesanz, M. A. de Miguel, M. D. Morales,

J. L. Nieto, R. Oliveros, J. Ortuño, A. Peña, M. J. Quintela, M. Roza, M. Sánchez Bayle, F. Santos, M. Seco, J. Simón, A. Vallo E. I. Zamora

Hospitales participantes: Servicio o Secciones de Nefrología Pediátrica de:

Barcelona: H. Infantil San Juan de Dios, H. Infantil de la C. S. Vall d'Hebron.

Bilbao: H. Infantil de la C. S. Enrique Sotomayor.

Madrid: H. Infantil de la C. S. La Paz, H. Infantil del Niño Jesús, H. Infantil Gregorio Marañón, H. Ramón y Cajal.

Oviedo: H. General de Asturias, H. Infantil de la C. S. Nuestra Señora de Covadonga.

Correspondencia: Secretaría de Redacción de Nefrología.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.  
28034 Madrid.

*En conclusión, se ha constatado un descenso de la glomerulonefritis membranoproliferativa, pero se ha estabilizado en un nivel del 5,6%. No tenemos elementos para apoyar las hipótesis planteadas que pudieran explicar este fenómeno ni para enunciar otras alternativas.*

**Palabras clave: Glomerulonefritis membranoproliferativa. Glomerulonefritis primarias. Biopsia renal.**

## EVOLUTION OF THE INCIDENCE OF MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS IN THE SPANISH PEDIATRIC POPULATION. A STUDY OF 1.364 RENAL BIOPSIES

### SUMMARY

*A cooperative retrospective study was performed in order to establish whether the incidence of Membranoproliferative Glomerulonephritis is really decreasing in the Spanish pediatric population (under 15 years).*

*Twelve pediatric nephrology centers (which comprise about 70 % of the Spanish pediatric population) contributed to this study with the results of renal biopsies performed in primary glomerulonephritis from 1972 to 1986. All the biopsies had optical and immunofluorescence examination.*

*The clinicopathological diagnoses were classified as: Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN), Berger disease, Membranous GN, Minimal Change Nephrotic Syndrome, Focal and Segmental Glomerulosclerosis with nephrotic syndrome, Diffuse Crescentic GN (50 %), other GN and unclassifiable forms. The distinction between types I and II MPGN was possible in all but one hospital.*

*The total number of valid renal biopsies included in this study was 1364; 97 of them showed MPGN (7,11 %). They were grouped into 3 five-years periods: I. - 1972-1976 (240 biopsies); II. - 1977-1981 (571 biopsies), III. - 1982-1986 (553 biopsies).*

*The incidence of MPGN was significantly lower during period II with respect to period I: 11,25 % vs 6,83 %,  $p < .05$ , with further stabilization during the period III (5,62 % ns).*

*We conclude that a significant decrease of the incidence of MPGN in the Spanish pediatric population seems to have taken place at the end of the seventies with further stabilization. There is not a clear explanation for this phenomenon.*

**Key words: Membranoproliferative glomerulonephritis. Primary glomerulonephritis. Renal biopsy. Pediatric population.**

### Introducción

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) se diagnostica cada vez con menos frecuencia. Por este motivo, Jungers<sup>1</sup> cuantificó su experiencia revisando las biopsias renales del Hospital Nécker y comprobó que este hecho era estadísticamente significativo. Posteriormente, en el norte de Italia<sup>2</sup> y otros puntos de Francia<sup>3</sup> se ha detectado el mismo fenómeno. Por el contrario, en los enfermos de otras áreas (Antillas y Magreb) no se ha constatado esta evolución<sup>1</sup>. En nuestro país se han hecho tres estudios en adultos<sup>4-6</sup> y otro en niños<sup>7</sup>, con resultados análogos a los de estas naciones mediterráneas.

Para confirmar si este cambio ocurría de un modo

generalizado en nuestro Estado, el comité de redacción de la revista NEFROLOGÍA creó un grupo de estudio, con el fin de analizar retrospectivamente las glomerulonefritis idiopáticas (GNI), diagnosticadas por biopsia renal.

Como ninguno de los trabajos publicados se refiere expresamente a la población infantil, nos ha parecido de interés comprobar si en los menores de quince años se producían modificaciones superponibles a las descritas en los adultos. Por ello se ha estudiado la población pediátrica de modo independiente y también porque la incidencia de las glomerulonefritis (GN) y las indicaciones de biopsia son diferentes en esta edad.

## Material y métodos

Han colaborado doce hospitales, que atienden aproximadamente el 70 % de la patología nefrológica infantil española; su distribución geográfica puede verse en la figura 1.

Se han recogido anualmente todas las biopsias renales, diagnosticadas de GNI, desde el momento en que se ha hecho rutinariamente estudio con microscopía óptica e inmunofluorescencia. Por tanto, han sido excluidas las lesiones glomerulares de la púrpura de Shönlein-Henoch, el LED, el AgHBs la nefritis del shunt, etc. Dadas las características del trabajo, los criterios de biopsia renal no se han unificado.

En la relación anual las GNI se han desglosado en los apartados siguientes:

1. GNMP que, cuando ha sido posible, se ha subdividido en los tipos I y II de Habib.
2. GN IgA (enfermedad de Berger).
3. GN membranosa idiopática (GNMI).
4. Biopsias realizadas a enfermos con síndrome nefrótico y lesiones glomerulares mínimas (LGM) y/o GN mesangial, independientemente de los hallazgos de la inmunofluorescencia.
5. Biopsias en síndrome nefrótico con hialinosis segmentaria y focal (HSF) con y sin depósito de inmunoglobulinas.
6. GN extracapilar con más del 50 % de semilunas.
7. Otras GN (hematuria no IgA, HSF sin síndrome nefrótico...).
8. No clasificables.

Se ha calculado la incidencia anual de los distintos tipos de enfermedades glomerulares y se ha estudiado su evolución aplicando el test de chi cuadrado.

Como los primeros datos de que disponemos son de 1972, hemos agrupado los resultados en tres períodos de cinco años cada uno: I, 1972-1976; II, 1977-1981; III, 1982-1986.

También se han analizado los resultados por zonas geográficas: Mediterráneo, Norte y Centro.

## Resultados

El número total de biopsias ha sido 1.364 y el de GNMP 97, lo que supone un 7,11 %.

Como no en todos los protocolos estaba especificado el tipo GNMP I o II, las hemos considerado, inicialmente, en conjunto a pesar de ser dos entidades tan distintas.

El diagnóstico más frecuente ha sido el de otras GN (386 = 28 %), seguido del de síndrome nefrótico con LGM (375 = 27,48 %), y el Berger (183 = 12,5 %); la HSF, con síndrome nefrótico, se ha estudiado con 145 casos (10,63 %) y la GN extracapilar (50 = 3,66 %), así como la GNMI (44 = 3,22 %) han aparecido excepcionalmente. El

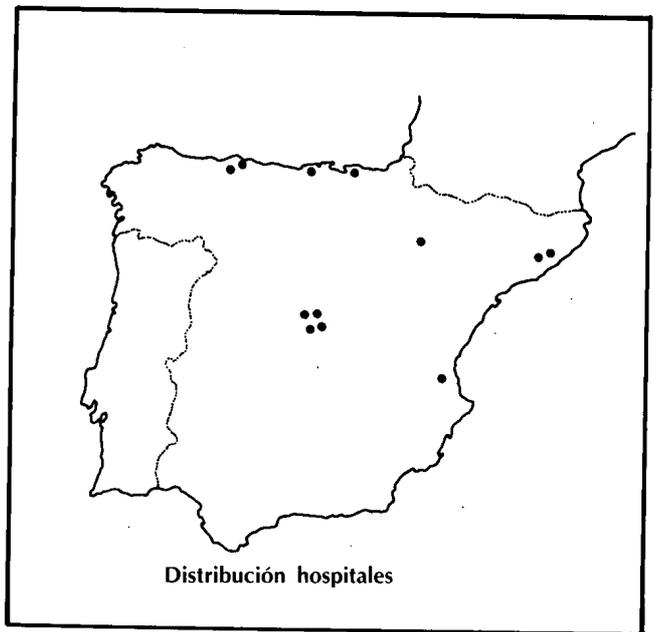


Fig. 1.—Distribución geográfica de los hospitales que han colaborado en el estudio.

porcentaje de GNMP por años consta en la figura 2. El análisis de la incidencia anual de las otras GNI será objeto de otro trabajo.

En el período I se han hecho 240 biopsias, 571 en el II y 553 en el III. Las GNMP se han diagnosticado en 27,39 y 31 ocasiones, respectivamente, lo que, en porcentajes, supone un 11,25, 6,83 y 5,6. Esta disminución es estadísticamente significativa entre los períodos I y II ( $p < 0,05$ ) y I y III ( $p < 0,01$ ), pero no entre el II y el III (tabla I).

Descontando las biopsias de los protocolos en los que la distinción entre los tipos I y II de GNMP no se ha hecho, nos encontramos con resultados idénticos al analizar la evolución de la tipo I. La GNMP tipo II, sin embargo, permanece estable (tabla II).

También se han analizado los datos, distribuyéndolos por zonas geográficas: Mediterráneo (616 biopsias), Norte (261) y Centro (487) (fig. 3).

En el Mediterráneo, el número de GMP diagnosticado en los distintos períodos ha sido de: 9 (= 7,76 %) sobre un total de 133 en el I; 12 (= 5,06 %) entre 237 en el II y 13 (= 5,28 %) de 246 biopsias en el III. Estos valores demuestran una incidencia baja y estable.

En el Norte las cifras han oscilado desde 5 GNMP (= 16,66 %) de un total de 30 biopsias en los cinco primeros años, a 7 (= 5,88 %) entre las 119 de los cinco segundos y han alcanzado un valor de 7 (= 6,25 %) sobre un total de 112 en los últimos tiempos. Esta disminución, aunque llamativa, no tiene significación estadística.

En el Centro, de las 77 biopsias iniciales, 13 (= 16,88 %) fueron etiquetadas de GNMP, de las

215 siguientes, 20 (= 9,3 %) y de las 195 últimas, 11 (= 5,64 %). Se aprecia una disminución gradual que alcanza valores significativos al comprar los períodos I y III.

**Discusión**

El primer punto que se plantea es el de la recogida de datos. Por las características del estudio, las indicaciones de biopsia no se han unificado, seguramente han sido diferentes en los distintos centros y también se han debido modificar a lo largo del tiempo. Como el número de biopsias ha sido amplio (1.364) y proceden de 12 hospitales distintos, la influencia que sobre los resultados tenga una determinada política de biopsias se podría compensar con

los diagnósticos aportados por otros servicios con criterios opuestos.

La edad de los enfermos, siempre inferior a los quince años, no ha sido la misma a lo largo de todo el estudio. Inicialmente los nefrólogos infantiles atendíamos sólo a los niños menores de siete años y, progresivamente, se ha ido aumentando el límite de la

**Tabla I.** Incidencia de la GNMP en la población pediátrica española desde 1972 a 1986

|                      | I<br>1972-76 | II<br>1977-81 | III<br>1982-86 | Total |
|----------------------|--------------|---------------|----------------|-------|
| GNMP.....            | 27           | 39            | 31             | 97    |
| Total GN idiopáticas | 240          | 571           | 553            | 1.364 |
| GNMP % .....         | 11,25        | 6,83          | 5,6            | 7,11  |

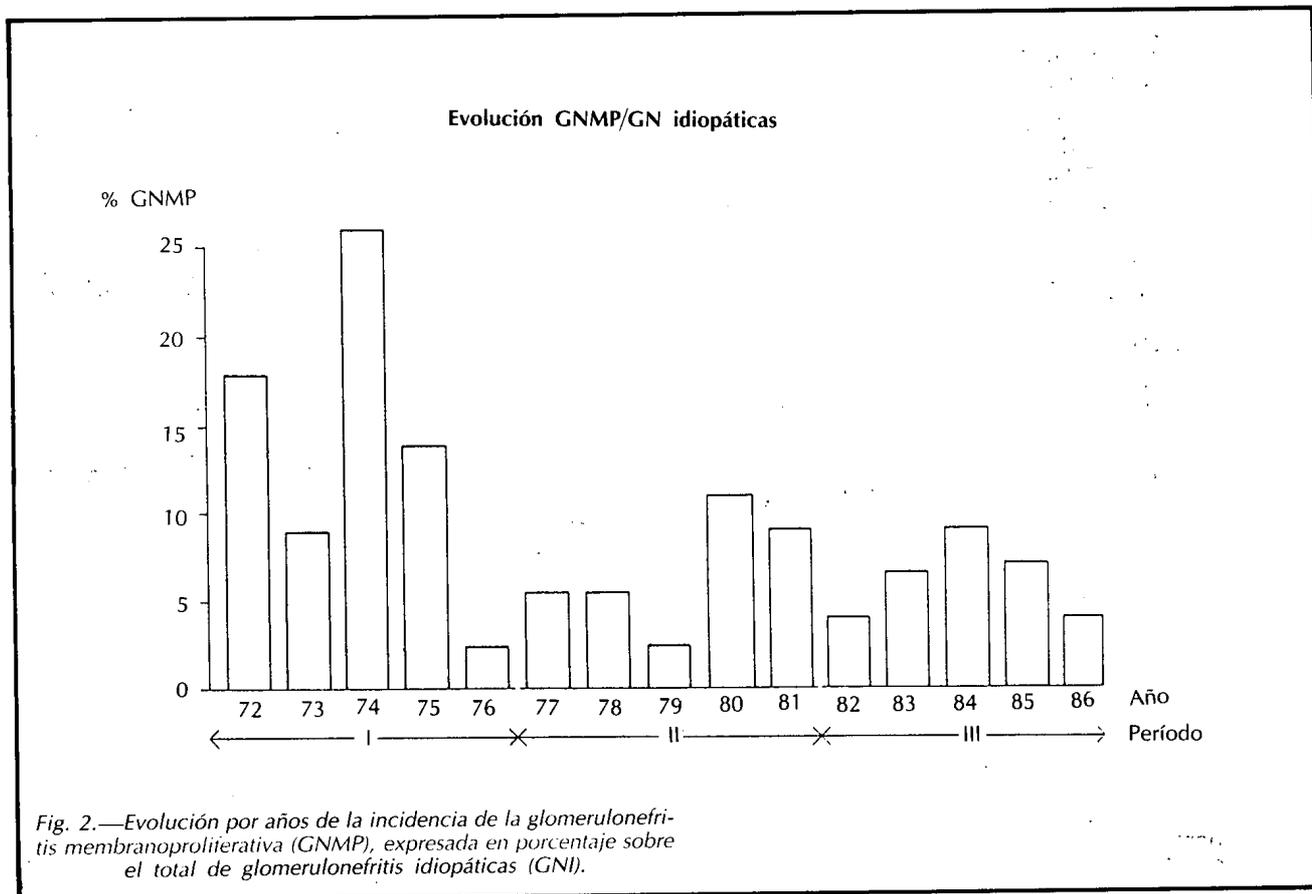


Fig. 2.—Evolución por años de la incidencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), expresada en porcentaje sobre el total de glomerulonefritis idiopáticas (GNI).

**Tabla II.** Incidencia de la GNMP tipos I y II en la población infantil española desde 1972 a 1986

|                      | I<br>1972-76 | II<br>1977-81 | III<br>1982-86 | Total       |
|----------------------|--------------|---------------|----------------|-------------|
| GNMP:                |              |               |                |             |
| Tipo I.....          | 22 (10 %)    | 28 (5,43 %)   | 18 (3,6 %)     | 68 (5,47 %) |
| Tipo II.....         | 4 (1,8 %)    | 6 (1,14 %)    | 7 (1,47 %)     | 17 (1,36 %) |
| Total GN idiopáticas | 220          | 524           | 499            | 1.243       |

Datos de 11 hospitales.

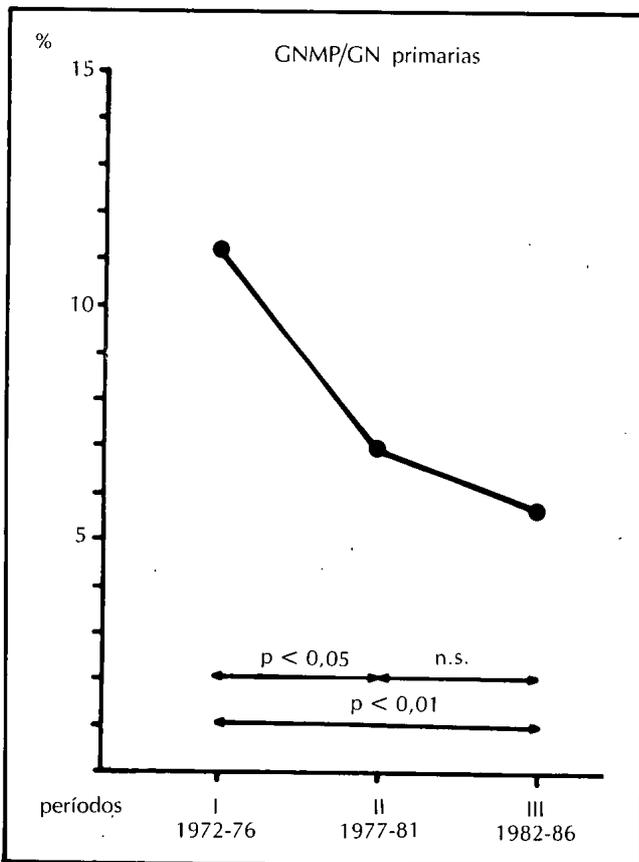


Fig. 3.—Evolución de la incidencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), expresada en porcentajes sobre el total de biopsias en glomerulonefritis primarias.

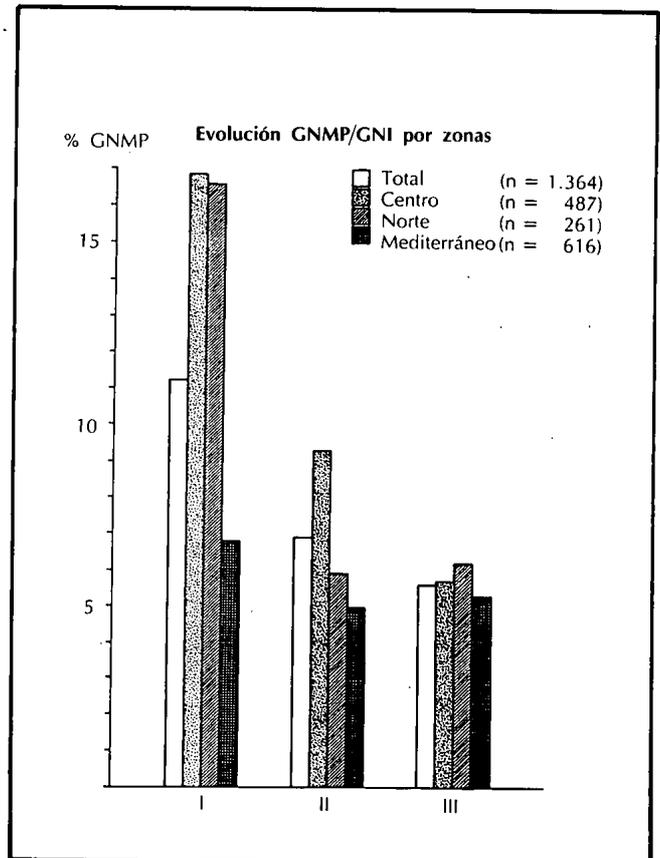


Fig. 4.—Distribución de la incidencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa por zonas geográficas en los períodos de tiempo estudiados.

edad-pediátrica hasta los quince. La distribución geográfica de los enfermos es, en parte, consecuencia de la situación de los servicios de nefrología infantil.

El número de biopsias se ha incrementado notablemente del período I al II (240 y 571, respectivamente). Este hecho revela una atención mejor a los enfermos pediátricos, que también se ha reflejado en otros aspectos de la nefrología infantil, como son el número de niños tratados con diálisis y trasplante renal. Las cifras han variado desde niveles análogos a los de Turquía y Checoslovaquia a alcanzar otros equiparables a los estados europeos occidentales<sup>8, 9</sup>.

En los períodos II y III la cantidad de estudios histológicos permanece estable. Es de señalar que durante este tiempo la población infantil ha cambiado: ha descendido la natalidad y se han ampliado los límites de la edad pediátrica. Estos cambios son difíciles de concretar y no sabemos si pueden influir en los resultados.

La distribución de los datos en tres períodos, de cinco años cada uno, es arbitraria. En otros estudios se refiere que la disminución de la incidencia de la GNMP se ha hecho evidente a partir del año 1976, fecha en la que concluye nuestro período I. En este trabajo también parece que ocurre lo mismo. Si se

hubiesen considerado cinco períodos de tres años cada uno también entre el primero y el segundo habría un descenso significativo.

Las variaciones observadas por nosotros son menores a algunas de las descritas y partimos de una incidencia menor<sup>2, 5</sup>. Esto puede deberse, en parte, a que la población estudiada es exclusivamente pediátrica. El comportamiento de la GNMP II estable, a lo largo de estos quince años, coincide con otras experiencias<sup>1, 2, 5</sup>.

Al desglosar los datos por zonas, vemos que los de la cuenca mediterránea son diferentes. La incidencia de la GNMP ha sido siempre baja y estable, mientras que en las otras dos áreas los valores iniciales eran muy superiores, más del doble. El descenso que han experimentado sólo ha sido significativo en el centro.

Las causas de la disminución de esta enfermedad son desconocidas, del mismo modo que no se conoce su etiología. Como se admite que las GN ocurren como consecuencia de la interacción de factores genéticos predisponentes<sup>10</sup> y otros ambientales, se ha invocado que la modificación de éstos sería la responsable de esta evolución. Esta vaga explicación se ha intentado concretar por los franceses<sup>1</sup>, buscando otra enfermedad que haya experimentado un cambio

similar y puede estar potencialmente implicada en la génesis de la GNMP, como es el caso de la fiebre reumática. Nosotros no tenemos elementos para sostener esta hipótesis ni para enunciar otra alternativa.

En conclusión, creemos que este estudio confirma la experiencia de otros autores de la Europa mediterránea y nos parece necesario indagar en factores comunes a Francia, Italia y España que expliquen estos resultados para incluso poder mejorarlos.

### Bibliografía

1. Jungers P, Forget D, Droz D, Noel LH y Grunfeed JP: Reduction in the incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in France. *Proc EDTA* 22:730-735, 1985.
2. Belgiojoso GB, Baroni M, Pagliari B, Lavagni MG, Porri MT, Banfi G, Colasanti G y Confalonieri R: Is membranoproliferative glomerulonephritis really decreasing? A multicenter study of 1.548 cases of primary glomerulonephritis. *Nephron* 40:380-381, 1985.
3. Simón P, Ramée MP, Ang KS y Cam G: Variations of Primary Glomerulonephritis Incidence in a Rural Area of 400,000 Inhabitants in the Last Decade. *Nephron* 45:171, 1987.
4. Gutiérrez-Millet V, Praga M, Morales JM y Andrés A: Descenso de la incidencia de glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática en el sur de Madrid. *Nefrología* 6 (3):110, 1986.
5. López-Gómez JM, Pérez-García R y Franco A: Epidemiología de las glomerulonefritis idiopáticas. *Nefrología* 7:100, 1987.
6. Gonzalo A, Matesanz R, Teruel JL y Ortuño J: Incidence of membranoproliferative glomerulonephritis in a Spanish population. *Clin Nephrol* 26:161, 1986.
7. Gallego N, Gonzalo A, Mampaso F, Cabello A, Matesanz R y Ortuño J: Evolución de la incidencia de la glomerulonefritis membranoproliferativa. Resúmenes de la XIII Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica, *Nefrología* 7:214, 1987.
8. Chantler C, Donckerwolcke RA, Brunner FP, Gurland HJ, Hathway RA, Jacobs C, Selwood NH y Wing AJ: Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, 1976. *Proc EDTA* 14:72-112, 1977.
9. Broyer M, Brunner FP, Brynner H, Fassbinder W, Guillou PJ y Oulés R: Demography of dialysis and transplantation in children in Europe, 1984. *Nephrol Dial Transplant* 1:9-15, 1986.
10. Wech TR, Beischel L, Balakrishna K, Quinlay M y West CD: Major-Histocompatibility-Complex Haplotypes in Membranoproliferative Glomerulonephritis. *New Engl J Med* 314:1476-1481, 1986.