



## ORIGINALES

# Lesiones anatomopatológicas del síndrome nefrótico idiopático del adulto

F. Velásquez-Forero\* y A. Valdez-Cepeda\*\*

Departamento de Patología\* y Nefrología\*\* del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, México, D. F. México.

### RESUMEN

Con el propósito de conocer la frecuencia de las diferentes glomerulopatías asociadas al SNIA y la utilidad de la IF y la ME en su diagnóstico, se estudiaron en forma prospectiva y longitudinal 71 pacientes que llenaban los criterios clínicos de la entidad. Ninguno había sido tratado previamente y a todos se les investigó albúmina sérica, colesterol, creatinina sérica, complemento, depuración de creatinina, albuminuria en orina de 24 horas, hematuria macro y microscópica. En un promedio de trece meses de la iniciación aparente del SNIA. A todos se les practicó biopsia renal que se procesó para ML (HyE, PAS, tricrómico de Masson y metenamina de plata), en un mínimo de seis glomérulos, IF (con anticuerpos contra IgG, IgA, IgM, IgD, C'1q, C'3, C'4 y fibrinógeno) en muestras con un mínimo de tres glomérulos y la ME se procesó de manera convencional en muestras con un mínimo de dos glomérulos. El daño histológico en cada una de las técnicas se evaluó con el método semicuantitativo de cruces. Las lesiones histológicas observadas en cada paciente se clasificaron como glomerulopatías no proliferativas (GNP), glomerulopatías proliferativas (GP) y glomerulopatías avanzadas (GA). La utilidad de la IF y ME se juzgó como absoluta cuando alguna de estas técnicas modificó el diagnóstico de la ML, relativa cuando sólo lo corroboraron y dudosa cuando no adicionaron información. Cincuenta y siete (80,2%) pacientes tuvieron material adecuado para este estudio por las tres técnicas, tres fueron eliminados por haberseles encontrado una nefropatía de etiología conocida. De los 54 restantes, 28 eran hombres, 33 tuvieron función renal normal al momento de la biopsia, 20 insuficiencia renal moderada y ninguno IRC. Veintiocho pacientes presentaron GNP (seis GCM: 11,1%; 15 GSSF: 27,7%; seis GM: 11,1%; y uno, GC: 1,8%). Veinticinco pacientes presentaron GP (tres, GPSF: 5,5%; seis GPDG: 11,1%; catorce, GMP-I: 25,9%; dos GMP-II: 3,7%) y un paciente con GA: 1,8%. La GESF fue la lesión más frecuente (27,7%). Al comparar la frecuencia de la GM con la reportada por otros países, ésta fue significativamente baja ( $p < 0,01$ ). Todos los casos de GCM, 20% de los GSSF y 2/3 GPSF evolucionaron hacia la remisión total; el resto no respondió al tratamiento y veintiuno evolucionaron a la IRC. Al comparar los diagnósticos de la ML con el diagnóstico obtenido en conjunto con la IF y la ME, se encontró un error de 12,2% (valor absoluto 12,2%; relativo 85,9%; dudoso en el 1,7%) lo que nos indica que en el estudio de las biopsias renales de pacientes con SNIA, se deben de utilizar las tres técnicas.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico idiopático del adulto. Glomerulopatías. Inmunofluorescencia. Microscopio electrónico.

Recibido: 7-XI-97.

En versión definitiva: 28-VII-98.

Aceptado: 28-VII-98.

Correspondencia: Dr. Francisco Velásquez Forero.

PACIMO.

Patología y Centro de Investigaciones Metabólicas Oseas.

Yucatán, 54, Col. Roma, C.P. 06700, México, D. F.

## ANATOMOPATHOLOGICAL LESIONS OF THE ADULT IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

### SUMMARY

**Introduction:** In a study of adult idiopathic nephrotic syndrome (AINS), we determined the frequency of the different glomerulopathies causing AINS, and evaluated the utility of immunofluorescence (IF) and electronmicroscopy (EM) in their diagnosis.

**Patients and methods:** Renal biopsies and clinical charts from 71 un-treated patients who fulfilled the clinical and biochemical criteria of AINS were studied. Renal biopsies were processed for light microscopy (evaluated in at least six glomeruli), IF with anti-IgG, IgA, IgM, IgD, C'1q, C'3, C'4 and fibrinogen antibodies (evaluated in at least three glomeruli), and for conventional EM (evaluated in at least two glomeruli). Histological damage was scored on a semiquantitative scale. Glomerular lesions were classified as proliferative glomerulopathies (PG), non proliferative glomerulopathies (NPG) or advanced glomerulopathies (AG). The utility of the IF and the EM techniques were judged as «absolute value» when they modified the LM diagnosis; as «relative value», when both corroborated the LM diagnosis and as «doubtful value» when they did not add any information.

**Results:** Tissue samples for the three techniques were adequate in 57 patients; in two patients an IgA nephropathy was disclosed by IF, and in one case a light chain nephropathy was detected by EM. Renal function was normal in 33 of the 54 patients (28 men) with AINS, the remaining 21 cases had mild renal failure, when the renal biopsy was performed. NPG was found in 28/54 patients; 6 had minimal glomerular lesion (MGL), 15 focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS), 6 membranous glomerulopathy (MG), and one had collapsing glomerulopathy (CG). PG was found in 25/54 patients: 3 had segmental and focal proliferative glomerulonephritis (SFPG), 6 diffuse and generalized proliferative glomerulonephritis (DGPG), 14 membranoproliferative glomerulonephritis type I (MPG-I), two had membranoproliferative glomerulonephritis type II (MPG-II). AG was present in only one of 54 patients. All the patients (six) with MGL, three patients with FSGS and two with SFPG, had complete remission of the AINS; 43 patients did not respond to treatment, and 21 progressed to chronic terminal renal failure. The diagnostic value of IF and EM was absolute in seven cases, relative in 49 and doubtful in one.

**Discussion:** FSGS was the most common glomerular lesion observed (27.7%) in our patients. The frequency of MG in our cases was significantly low when compared with other series ( $p > 0.01$ ). When we contrasted the histological diagnosis obtained with LM only, with those reached with the three techniques (LM, IF and EM), we found a misdiagnosis in 12.2% of the patients. These findings confirm that in order to avoid diagnostic errors in the study of renal biopsies from patients with AINS, LM, IF and EM must be used.

**Key words:** Adult idiopathic nephrotic syndrome. Glomerulopathies. Immunofluorescence. Electron microscopy.

### INTRODUCCION

La etiología de las diferentes glomerulopatías asociadas con el síndrome nefrótico idiopático del adulto (SNIA), no ha sido aún dilucidada. Sin embargo, con los avances técnicos en el manejo de la biopsia renal percutánea con la microscopía de luz, de la histoquímica con la metenamina de plata, la inmunofluorescencia, la microscopía electrónica y las técnicas de biología molecular, hoy se puede identificar

con bastante exactitud las lesiones glomerulares que se asocian al SNIA. Desde los reportes de D. B. Jones<sup>1</sup> en 1956, el de J. Churg y cols.<sup>2</sup> en 1965, el de G. Gordillo y cols.<sup>3</sup> y el del Comité Internacional para el estudio de las Enfermedades Renales en niños en 1970<sup>4</sup>, no contamos en la literatura médica a nuestro alcance, con reportes recientes sobre series de pacientes con SNIA, que nos permitan conocer la frecuencia de las diferentes lesiones glomerulares asociadas a este síndrome. Existen numerosos

estudios recientes sobre lesiones glomerulares bien conocidas o relativamente nuevas (que en forma individual conforman entidades clínicas que cursan con SNIA) y cuya historia natural ha sido frecuentemente valorada (la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II<sup>5-7</sup>, la glomerulonefritis proliferativa segmental y focal<sup>8</sup>, glomerulopatía colapsante<sup>9</sup>, enfermedad microquistica tipo finlandés<sup>10</sup>, etc.).

La falta de análisis en grupo de las diferentes glomerulopatías que se asocian a SNIA quizá se deba, a que hemos aprendido que el daño estructural glomerular con una imagen histológica aparentemente específica no representa una entidad, sino que puede corresponder a múltiples enfermedades. Esto ha sido recientemente mencionado por H. G. Rennke<sup>12</sup>, quien enfatiza que sin una historia clínica y un estudio bioquímico completos, en cada paciente con SNIA el diagnóstico podría ser equivocado, cuando éste se apoya únicamente en la imagen de daño estructural glomerular.

A pesar de estas dificultades taxonómicas, creemos que es importante que el patólogo y el nefrólogo manejen una terminología inteligible y práctica. El propósito de esta comunicación es el de reportar en nuestro medio, la frecuencia de las diferentes lesiones glomerulares observadas en biopsias renales provenientes de pacientes con SNIA; además de evaluar la utilidad de la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica, en la identificación de las diferentes lesiones glomerulares asociadas al SNIA cuando se les compara con el diagnóstico histológico realizado únicamente con la microscopía de luz.

## PACIENTES Y METODOS

En los departamentos de patología y nefrología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, durante un período de 15 años, se estudiaron en forma prospectiva y longitudinal 71 pacientes adultos que reunían los requisitos de SNIA, propuestos por el grupo colaborativo de E.U. para el estudio del SNIA<sup>13</sup> (pacientes mayores de 16 años con proteinurias > 3,5 g/día/1,70 m<sup>2</sup> de superficie corporal, en más de dos ocasiones durante dos meses). Esta nefrosis se considera *idiopática*, si no hay evidencia clínica de laboratorio o histológica de enfermedad sistémica o primaria renal de etiología conocida. De esta manera se eliminaron pacientes con enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus, amiloidosis, hemoglobinopatías, hepatitis, reacción a medicamentos, glomerulonefritis postinfecciosas, nefropatía con IgA predominante en mesangio, neoplasias, nefropatía del reflujo, enfermedad por depósito de paraproteínas, etc. La cavografía y venografía renal en busca de trom-

bosis, no fueron requisitos para su admisión. La edad media de los pacientes fue de 35,6 años (rango 16-60), todos fueron seguidos en la clínica de nefrología por un período medio de 62 meses (rangos 6-180) y se consideró como inicio probable de la enfermedad, la primera evidencia de proteinuria > a 3,5 g/día, o evidencia de edema. A todos se les practicaron exámenes de laboratorio: albúmina sérica, colesterol, creatinina sérica, complemento (CH 50, C'3 y C'4), depuración de creatinina (ml/min), albúmina en orina de 24 horas (g/día), hematuria macroscópica y microscópica. Se les consideró con función renal normal cuando la filtración glomerular era > de 70 ml/min, con insuficiencia renal moderada cuando la filtración glomerular era > de 25 y ≤ de 69 ml/min y con insuficiencia renal crónica (IRC) cuando la filtración glomerular era < de 24 ml/min.

## HISTOPATOLOGIA

A todos los pacientes se les practicó biopsia renal por lo menos en una ocasión, en dos ocasiones a seis y en tres ocasiones a uno. El tiempo transcurrido entre el inicio del SNIA y la toma de la biopsia renal varió de 1 a 60 meses con una media de 13. Todas las biopsias fueron procesadas con las técnicas de microscopía de luz (ML), inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME). Para ML se obtuvieron cortes menores de cinco micras de espesor que fueron teñidos con hematoxilina y eosina, PAS, tricrómico de Masson y metenamina de plata. El mínimo de glomérulos aceptados para este estudio fue de seis en cada biopsia. La valoración histológica se hizo siguiendo el método semicuantitativo de cruces propuesto por Pirani y Salinas-Madrigal<sup>14</sup>. El léxico utilizado fue: normal = 0; mínimo o dudoso = ±; leve = +; moderado = ++; acentuado = +++ e intenso = ++++.

Los fragmentos para inmunofluorescencia se congelaron en nitrógeno líquido, se cortaron con criostato y se tiñeron por el método directo de la inmunofluorescencia descrito por Coon<sup>15</sup>, con anticuerpos comerciales monoespecíficos marcados con isotiocianato de fluoroceína para IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, C'1q, C'3, C'4 y fibrinógeno. Para esta técnica se requirió un mínimo de tres glomérulos por biopsia. La presencia de inmunoreactantes se valoraron en forma semicuantitativa siguiendo el método de cruces para ML. Se valoró el tipo (granulares o lineales), cantidad y localización (mesangial, pared capilar, epimembranosa y extraglomerular).

Los cortes para ME se contrastaron con citrato de plomo y acetato de uranilo, observándose en un microscopio electrónico de transmisión y los hallazgos patológicos fueron evaluados por el método se-

micuantitativo de cruces para ML y para IF (fenómenos de proliferación celular glomerular, tumefacción citoplasmática, transformación vellosa de células viscerales, fusión de podocitos, engrosamiento de membranas basales con cantidad y localización de depósitos electrodensos). El número mínimo de glomérulos aceptados para este estudio fue de dos.

Las lesiones histológicas observadas en cada una de las diferentes glomerulopatías se clasificaron de la siguiente manera: glomerulopatías sin proliferación celular; glomerulopatías con proliferación celular y glomerulopatías avanzadas (tabla I).

### Lesiones glomerulares sin proliferación celular

Entendemos por lesión glomerular no proliferativa cualquier glomerulopatía que cursa con SNIA, que al estudio histológico por ML y ME no exhibe proliferación celular intracapilar (mesangial o endotelial) ni extracapilar (células epiteliales parietales, viscerales o extraglomerulares) en ninguno de los glomérulos. En este grupo tenemos lesiones del tipo de la glomerulopatía de cambios mínimos (GCM)<sup>16,17</sup>, glomeruloesclerosis segmental y focal (GESF)<sup>8,18</sup>, glomerulopatía colapsante (GC)<sup>9</sup> y la glomerulopatía membranosa (GM)<sup>19</sup>. La identificación histológica de cada una de estas glomerulopatías es bien conocida.

### Lesiones glomerulares con proliferación celular

Entendemos por lesiones glomerulares proliferativas cualquier glomerulopatía que cursa con SNIA, que al estudio histológico por ML y ME revela pro-

liferación celular glomerular de tipo intracapilar (mesangial o endotelial), o extracapilar (células epiteliales, parietales, viscerales o extraglomerulares), que pueden variar de leve (+) a intensa (++++), con carácter segmental o difuso y con distribución focal o generalizada. En este grupo tenemos lesiones del tipo de la glomerulonefritis proliferativa segmental y focal (GPSF)<sup>20</sup>, glomerulonefritis proliferativa difusa y generalizada (GPDG)<sup>21</sup>, glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (GMP I)<sup>22-24</sup> y glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (GMP II)<sup>5-7</sup>. Los criterios histológicos de cada una de estas glomerulopatías son ampliamente conocidos.

### Lesiones glomerulares avanzadas

Entendemos por lesión glomerular avanzada<sup>4</sup> cualquier glomerulopatía que cursa con SNIA, que al estudiarse histológicamente con las tres técnicas (ML, IF y ME), exhibe daño renal avanzado (esclerosis glomerular, atrofia tubular, arteriosclerosis y fibrosis intersticial) que imposibilita la identificación de la enfermedad original.

Esta clasificación de las diferentes lesiones glomerulares que se asocian al SNIA, se basa en el daño estructural de los glomérulos, cuya morfología individualiza una imagen ampliamente conocida en la literatura médica, lo que nos permite identificarlas con relativa facilidad. Sin embargo, la GC y la GPSF son lesiones glomerulares recientemente identificadas como causas de SNIA, por lo que mencionaremos los criterios histológicos utilizados en ellas.

### Glomerulopatía colapsante «collapsing glomerulopathy»

En 1986 Weiss y cols.<sup>9,11</sup> reportaron en seis pacientes que cursaron con SNIA grave y que progresaron rápidamente a la IRC. Histológicamente las biopsias exhibieron un colapso capilar glomerular de carácter segmental o difuso, sin aumento intracapilar de material del tipo de la matriz mesangial, prominencia de las células epiteliales viscerales (por tumefacción) y sin daño túbulointersticial conspicuo (figs. 1 y 2). Esta nueva imagen de la GC asociada a SNIA, se agrupó en las lesiones glomerulares sin proliferación celular.

### Glomerulonefritis proliferativas segmental y focal

La GPSF, se caracteriza al ML por una proliferación celular glomerular de carácter segmental y focal que en ocasiones puede acompañarse de esclerosis mo-

**Tabla I.** Lesiones anatomopatológicas del SNIA

	N. Pts.	%
<i>I. Glomerulopatías no proliferativas</i>		
Glomerulopatía de cambios mínimos	6	11,1
Glomeruloesclerosis segmental y focal	15	27,7
Glomerulopatía colapsante	1	1,8
Glomerulopatía membranosa	6	11,1
<i>II. Glomerulopatías proliferativas</i>		
Glomerulonefritis proliferativa segmental y focal	3	5,5
Glomerulonefritis proliferativa difusa generalizada	6	11,1
Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I	14	25,9
Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II	2	3,7
<i>III. Glomerulonefritis avanzada</i>		
	1	1,8
TOTAL	54	

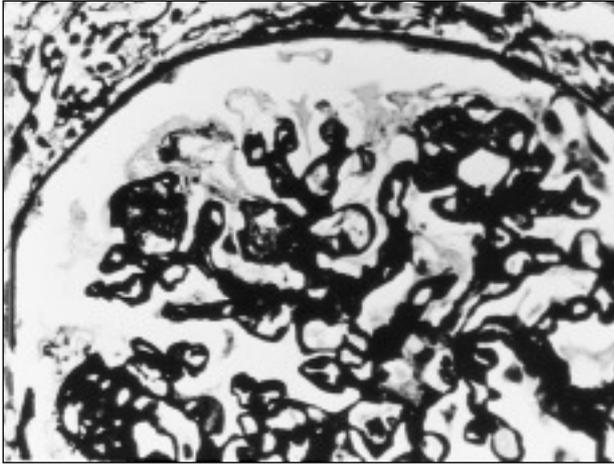


Fig. 1.—Microfotografía que exhibe una glomerulopatía colapsante. Nótese la falta de luz de los capilares glomerulares por colapso, sin aumento de la matriz mesangial (esclerosis) y la prominencia de las células epiteliales viscerales por tumefacción clara y no por hiperplasia (Metenammine de plata x 300).

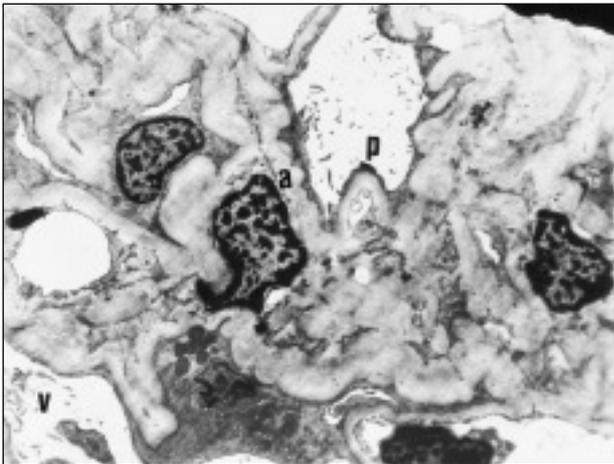


Fig. 2.—En esta electromicrofotografía observamos lesiones de la glomerulopatía colapsante. En la porción inferior izquierda hay una célula epitelial prominente con transformación vellosa parcial de su citoplasma (v) y fusión amplia de podocitos en varias áreas del espacio urinario (p). La membrana basal glomerular aparece arrugada en varias zonas (a), con oclusión de la luz capilar por acentuado colapso, sin aumento conspicuo de la matriz mesangial (aumento original x 7,200).

derada (fig. 3). Con la IF a nivel del segmento lesionado, se observan depósitos de IgG, IgM y ocasionalmente C'3 y C'1q; y también en ocasiones los depósitos de inmunoreactantes tienen distribución difusa. Con la técnica ME a nivel de la lesión se observa proliferación de células mesangiales, colapso de la membrana basal glomerular, aumento de la matriz mesan-

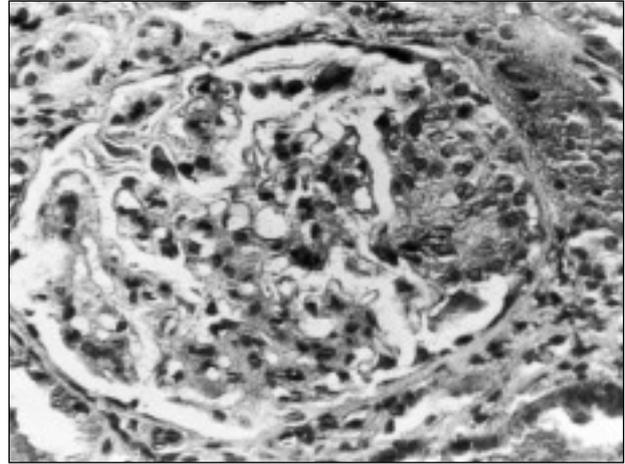


Fig. 3.—En esta microfotografía observamos un glomérulo renal con una proliferación celular de predominio intracapilar en el extremo derecho, de carácter segmental acompañada de moderada esclerosis. Este es un ejemplo de una glomerulopatía proliferativa del tipo de la glomerulonefritis proliferativa segmental y focal (Tricrómico de Masson x 280).

gial con extensión subendotelial leve y generalmente no se observaron depósitos electrodensos. En glomérulos normales se observa fusión extensa de podocitos. El daño tubular e intersticial se correlaciona con la patología observada en los glomérulos al ML<sup>20</sup>.

#### Utilidad de la IF y ME, para el diagnóstico de las glomerulopatías asociadas al SNIA

Se valoró la utilidad práctica de la IF y la ME, para el diagnóstico de las diferentes glomerulopatías asociadas al SNIA, al compararse «ciegamente» con el diagnóstico logrado únicamente con el ML. Su juicio se basó en lo propuesto por Mandal y cols.<sup>25</sup>, de la siguiente manera:

a) *Valor absoluto*: cuando los hallazgos de IF o ME permitieron identificar la glomerulopatía, no identificada previamente por ML.

b) *Valor relativo*: cuando la IF o la ME corroboraron el diagnóstico de la glomerulopatía con ML o cuando ayudaba al pronóstico de la lesión.

c) *Valor dudoso o controvertido*: cuando la IF y la ME no agregaron información al diagnóstico hecho con ML (tabla VI).

#### Tratamiento

Ningún paciente recibió tratamiento previo a la biopsia renal. Los pacientes con glomerulopatía de

lesiones mínimas, recibieron un tratamiento protocolizado de prednisona 1mg/kg/día por cuatro semanas y posteriormente la misma dosis en días alternos por otras cuatro semanas. Los pacientes con otras lesiones histológicas recibieron esquemas de tratamientos diversos de acuerdo a la época y al nefrólogo tratante.

### Análisis estadístico

Todos los valores se expresan en rangos y en medias con sus desviaciones estándares. Se cuantificaron diferencias entre las medias por la t de Student con valor de P significativo < 0,05.

### Resultados

De los 71 pacientes con SNIA solamente 57 tuvieron material histológico adecuado para las tres técnicas (ML, IF y ME), dos de éstos revelaron una glomerulopatía con IgA predominante en mesangio y en otro se identificó una enfermedad por depósitos de paraproteínas (nefropatía de cadenas livianas), habiéndose eliminado del estudio. De los 54 restantes 28 fueron hombres y 26 mujeres, 33 tuvieron al momento de la biopsia una función renal normal (FG > 70 ml/min), 21 una insuficiencia renal mo-

derada (FG > 25 y ≤ 69 ml/min) y ninguno cursaba con IRC (FG < 24 ml/min) ni sintomatología de trombosis de vena renal.

Al estudio histológico, 28 pacientes presentaron *glomerulopatías de tipo no proliferativo*; seis de estos (11,1%) tuvieron glomerulopatía de cambios mínimos; 15 (27,7%) glomeruloesclerosis segmental y focal y seis (11,1%) glomerulopatía membranosa. Uno presentó glomerulopatía colapsante (1,8%). Veintiséis pacientes presentaron *glomerulopatías de tipo proliferativo*; tres de éstos (5,5%) exhibieron glomerulonefritis proliferativa segmental y focal; seis (11,1%) glomerulonefritis proliferativa difusa y generalizada; 14 (25,9%) glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I y dos (3,7%) glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II o de depósitos densos. Solamente uno de los 54 pacientes (1,8%) presentó una *glomerulonefritis avanzada* (tabla I).

*Glomerulopatías de cambios mínimos (GCM)*. Los seis pacientes (11,1%) con esta lesión tuvieron un seguimiento clínico promedio de 43 meses que se reportan en la tabla II. Todos tenían función renal normal, eran normotensos y se sometieron a un tratamiento protocolizado habiéndose observado en todos una remisión completa del SNIA. La ML y la IF no revelaron patología conspicua en ninguno de ellos (tablas III y IV). La ME reveló fusión extensa de podocitos de carácter difuso en todos ellos y en tres células endoteliales tumefactas (tabla V). Inicialmente siete de

**Tabla II.** Hallazgos iniciales y finales clínicos y de laboratorio de pacientes con lesiones glomerulares del SNIA

	GCM	GESF	GM	GC	GPSF	GPDG	GMP I	GMP II	GA
<b>Evaluación inicial</b>									
N. Ptes.	6	15	6	1	3	6	14	2	1
Hombres/Mujeres	4/2	7/8	5/1	1/0	2/1	4/2	8/6	0/2	1/0
Edad	26 (16-41)	33 (18-60)	40 (26-54)	19	41 (40-46)	30 (16-48)	35,7 (19-57)	43 y 37	56
Edema	6	14	5	1	3	4	14	2	1
Hipertensión	0	10	3	1	3	5	10	2	1
Disminución F.r.	0	2	3	1	3	2	7	2	1
Alb. Uri (g/día)	10,9 (3,5-20)	11,4 (4,4-20)	14,7 (4,2-22,8)	15	16,3 (10-26,9)	9,7 (3,5-23)	9,4 (4-22,8)	20,4 (14,8-26)	7
Creat. (mg/100 ml)	0,9 (5-1,2)	1,3 (8-3,3)	1,1 (8-2,2)	2,2	4 (3,0-5,6)	3,1 (4-14)	1,8 (8-42,)	4,5 (1,5-7,7)	2,5
Dep. creat. (ml/min)	95 (78-112)	88 (20-130)	94 (25-160)	20	26,6 (11-40)	76,4 (4,8-132)	73 (25-145)	34 (7-61)	30
<b>Evaluación final</b>									
Disminución FR	0	5	5	1	1	3	4	2	0
IRT	0	4	2	1	0	1	9	0	1
Muerte	0	3	1	0	0	2	4	0	0
Tratamiento	6	10	6	0	3	3	9	1	0
Remisión total	6	3	0	0	2	0	0	0	0
Seguimiento (meses)	43 (6-96)	72 (9-180)	54 (36-72)	5	72 (9-180)	41 (4-113)	37 (5-96)	84 (60-108)	12

B = Bajo; N = Normal; Paréntesis = Rango; Creat. = Creatinina; IRT = Insuficiencia renal terminal; Alb = Albúmina.

GCM = Glomerulopatía con lesiones mínimas; GESF = Glomerulopatía esclerosante segmental y focal; GM = Glomerulopatía membranosa; GC = Glomerulopatía colapsante; GPSF = Glomerulopatía proliferativa segmental y focal; GPDG = Glomerulopatía proliferativa difusa y generalizada; GMP I = Glomerulopatía membranoproliferativa tipo I; GMP II = Glomerulopatía membranoproliferativa tipo II; GA = Glomerulopatía avanzada.

**Tabla III.** Hallazgos con microscopio de luz en biopsias renales de pacientes con SNIA

Tipo de lesión	Número de pacientes	Tamaño g. aumentado	Lobulación g. aumentada	Proliferación g. intracapilar dif. y gral.	Proliferación g. intracapilar segmental y focal	Proliferación g. extracapilar	Pared capilar g. engrosada dif. y gral.	Doble membrana basal g. difusa y gral.	Esclerosis g. segmental y focal	Esclerosis g. dif. y gral.	Atrofia tubular	Fibrosis intersticial	Infiltrado inflamatorio	Histiocitos	Arteriosclerosis
G. lesiones mínimas	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G. Membranosa	6	5	3	0	0	0	4	0	2	0	4	4	2	4	3
G. Esclerosis focal y segmental	15	3	0	0	0	0	2	0	15	0	15	15	11	3	10
G. Colapsante	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
G. Proliferativa segmental y focal	3	2	0	0	3	1	0	0	2	0	3	3	2	0	1
G. Proliferativa difusa y generalizada	6	4	1	6	0	2	0	0	2	1	4	6	6	2	4
G. Membrano-Proliferativa tipo I	14	14	14	14	0	5	14	14	4	9	13	13	7	6	8
G. Membrano-Proliferativa tipo II	2	2	1	2	0	0	2	0	0	0	2	2	1	0	2
G. avanzada	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1

Valor numérico = Número de pacientes que presentaron la lesión. G = Glomérulo y glomerulopatía.

**Tabla IV.** Depósito de inmunoglobulinas y complemento en lesiones glomerulares del SNIA con la técnica de inmunofluorescencia

Tipo de lesión	N.º Pts.	Localización	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE	C'1q	C'3	C'4	FIB
G. Cambios mínimos	6	a) Glomerular	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		b) Extraglomerular	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G. Membranosa	6	a) Glomerular	6	0	1	0	0	2	6	0	0
		b) Extraglomerular	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G. Esclerosis segmental y focal	15	a) Glomerular	2	0	6	0	0	3	6	1	4
		b) Extraglomerular	2	5	0	0	0	1	2	0	0
G. Colapsante	1	a) Glomerular	0	0	1	0	0	0	1	0	1
		b) Extraglomerular	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G. Proliferativa segmental y focal	3	a) Glomerular	3	0	2	0	0	0	2	0	0
		b) Extraglomerular	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G. Proliferativa difusa y generalizada	6	a) Glomerular	2	0	3	0	0	2	3	0	2
		b) Extraglomerular	1	0	0	0	0	0	0	0	0
G. Membrano-proliferativa tipo I	14	a) Glomerular	5	0	9	0	0	4	8	2	4
		b) Extraglomerular	1	0	1	0	0	0	2	0	3
G. Membrano-proliferativa tipo II	2	a) Glomerular	0	0	0	0	0	2	2	0	0
		b) Extraglomerular	0	0	0	0	0	0	1	0	0
G. avanzada	1	a) Glomerular	1	0	0	0	0	0	1	0	1
		b) Extraglomerular	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Valor numérico = Número de pacientes que presentaron depósitos. G = glomerulopatía.

a) localización glomerular.

b) localización extraglomerular (cap. de Bowman, intersticio, membrana basal tubular y vasos).

**Tabla V.** Hallazgos de microscopía electrónica en biopsias renales de pacientes con SNIA

Tipo de lesión	Número de pacientes	Colapso de MBG	Engrosamiento de MBG	Aumento de la matriz mesangial g.	Ext. subendotelial matriz mesangial g.	Células mesangiales degeneradas	Proliferación de células mesangiales	Células endoteliales g. tumefactas	Trans. vellosa de células epiteliales g.	Fusión de podocitos	Dep. mesangiales	Dep. subendoteliales g.	Dep. intramembranosos g.	Dep. subepiteliales g.	Atrofia tubular	MB tubular engrosada	Fibrosis intersticial	Infiltrado inflamatorio
G. lesiones mínimas	6	0	0	0	0	0	0	3	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0
G. Membranosa	6	4	4	2	0	2	0	0	0	4	0	0	2	6	0	2	2	0
G. Esclerosis focal y segmental	15	7	7	5	0	6	0	6	2	13	4	3	3	0	0	0	0	0
G. Colapsante	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1
G. Proliferativa segmental y focal	3	1	0	3	2	0	3	1	0	3	0	0	0	0	2	2	1	0
G. Proliferativa difusa y generalizada	6	3	0	6	2	4	6	3	3	6	0	0	0	0	1	1	2	0
G. Membrano-Proliferativa tipo I	14	6	5	14	14	5	12	5	5	14	5	11	0	0	0	0	0	0
G. Membrano-Proliferativa tipo II	2	2	2	2	1	1	2	1	1	2	1	0	2	0	0	1	0	0
G. avanzada	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0

Valor numérico = Número de pacientes que presentaron la lesión. Ext = Extensión; DEP = Depósitos; MB = Membrana basal; G = Glomerulopatía.

los 54 pacientes estudiados con ML habían sido clasificados como GCM. La IF y la ME revelaron depósitos glomerulares epimembranosos de inmunoreactantes y electrodensos en un paciente, cambiando el diagnóstico a GM estadio I. Este paciente pasó al grupo de GM. El valor IF y de la ME en el diagnóstico de este paciente fue absoluto (tabla VI).

*Glomeruloesclerosis segmental y focal (GESF)* 15 pacientes exhibieron esta lesión (27,7%) y los hallazgos clínicos iniciales y su evolución se reportan en la tabla II. Es interesante hacer notar que en su seguimiento promedio de 67 meses, cinco pacientes desarrollaron disminución de la función renal, cuatro (26,6%) desarrollaron IRC, tres (20%) murieron por complicaciones de la IRC y tres (20%) tuvieron remisión total y se encuentran en la actualidad asintomáticos. La ML reveló esclerosis segmental y focal, atrofia tubular y fibrosis focal en todos los pacientes (fig. 4). Diez presentaron arteriosclerosis (tabla III). La IF reveló en los glomerulos lesionados depósitos de IgM, C1q y fibrinógeno (tabla

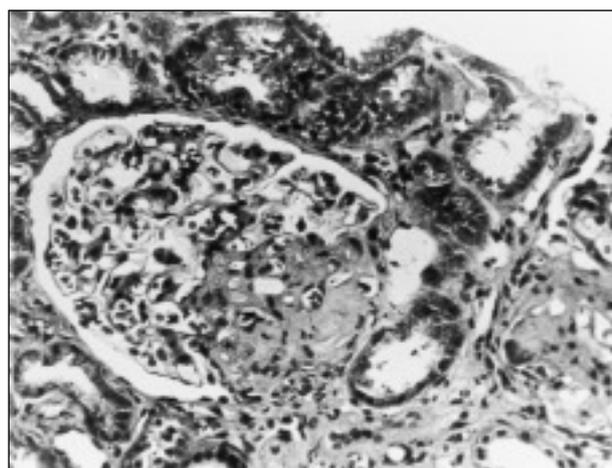


Fig. 4.—En esta microfotografía podemos observar un glomérulo renal con una esclerosis segmental localizada en el hilio, sin proliferación celular y el resto del glomérulo es ópticamente normal. Esta imagen es característica de una glomerulopatía no proliferativa del tipo de la glomeruloesclerosis segmental y focal (tricroómico de Masson x 250).

**Tabla VI.** Utilidad de la IF y la ME en el manejo de la biopsia renal para el diagnóstico de las glomerulopatías asociadas a SNIA en 57 pacientes

Lesión	Valor absoluto	Valor relativo	Valor dudoso
G. por IgA	2	0	
G. por paraproteínas	1	0	
GCM	0	6	
GESF	0	15	
GC	1	0	
GM	1	5	
GPSF	0	3	
GPDG	0	6	
GMP-I	0	14	
GMP-II	2	0	
GA	0	0	1
<b>Total</b>	<b>7 (12,28%)</b>	<b>49 (85,96%)</b>	<b>1 (1,75%)</b>

G = Glomerulopatía; GCM = Glomerulopatía con lesiones mínimas; GM = Glomerulopatía membranosa; GC = Glomerulopatía colapsante; GPSF = Glomerulopatía proliferativa segmental y focal; GPDG = Glomerulopatía proliferativa difusa y generalizada; GMP-I = Glomerulopatía membranoproliferativa tipo I; GMP-II = Glomerulopatía membranoproliferativa tipo II; GA = Glomerulopatía avanzada.

IV). La ME exhibió en glomérulos afectados colapso de la membrana basal en siete, aumento de la matriz mesangial en cinco, depósitos electrodensos mesangiales en cuatro, subendoteliales en tres, intramembranosos en tres y en zonas no afectadas, fusión extensa de podocitos (tabla V). El valor de la IF y la ME para el diagnóstico de esta entidad fue relativo en todos (tabla VI).

*Glomerulopatía membranosa (GM).* Los seis pacientes con diagnóstico de GM (11,1%) presentaron datos clínicos iniciales y una evolución que se reporta en la tabla II, en ella observamos un deceso como complicación de la IRC. La ML no reveló proliferación celular glomerular en ninguno, en cuatro se observó engrosamiento de la pared capilar de carácter difuso y generalizado, atrofia tubular y fibrosis intersticial (tabla III). La IF exhibió en todos depósitos de IgG y C'3 distribuidos en forma «arrosariada» (epimembranosos) de carácter difuso y generalizado (tabla IV). Con el ME se observó en todos depósitos electrodensos subepiteliales o incorporados en la membrana basal glomerular. El estadio por la localización de los depósitos en la membrana basal, reveló dos en estadio I, dos en estadio II y dos en estadio III y IV<sup>19</sup>. El valor de la IF y de la ME para el diagnóstico de esta entidad, fue absoluto en un paciente tabulado inicialmente como GCM y con valor relativo en los cinco restantes (ayudó a clasificar ultraestructuralmente el estadio de la lesión, tabla VI).

*Glomerulopatía colapsante (GC).* Uno de nuestros pacientes con SNIA presentó un cuadro clínico con

evolución rápida hacia la IRC (tabla II) observándose una lesión estructural glomerular con las características histológicas de esta entidad. La ML en la primera biopsia reveló una imagen sugestiva de glomerulonefritis proliferativa leve, la que se clasificó inicialmente como GPSF. La ME no reveló proliferación celular glomerular. En una segunda biopsia con la plata metenamina se observó colapso capilar glomerular e hipertrofia de las células epiteliales viscerales (fig. 1). La IF reveló depósitos de IgM y de C'3 de carácter segmental y focal. La ME reveló con claridad la imagen de colapso capilar glomerular, sin proliferación celular, fusión difusa de podocitos, arrugamiento de la membrana basal y células epiteliales viscerales tumefactas con una imagen global de GC (fig. 2). El valor de la microscopía electrónica fue absoluto para el diagnóstico de esta entidad en la primera biopsia y relativo en la segunda (tabla VI).

*Glomerulonefritis proliferativa segmental y focal (GPSF).* Los hallazgos clínicos iniciales y su evolución en 72 meses de promedio de los tres pacientes que presentaron GPSF (5,5%), se reporta en la tabla II. La ML reveló proliferación celular intracapilar glomerular con carácter segmental y focal (fig. 3), atrofia tubular y fibrosis intersticial focal moderada (tabla III). La IF reveló en glomérulos depósitos granulares de IgG en todos, en dos de IgM y C'3 siendo segmental en dos y difuso en uno. No se observaron depósitos extraglomerulares (tabla IV). La ME corroboró la proliferación mesangial en todos, con aumento de la matriz mesangial a nivel del sitio de la lesión y en áreas normales se observó fusión de podocitos. No se observaron depósitos electrodensos conspicuos en mesangio, subendotelio, intramembranosos ni subepiteliales (tabla V). El valor pronóstico de la IF y la ME en el diagnóstico de esta entidad, fue absoluto en dos pacientes que inicialmente habían sido clasificados con ML en este grupo, pero que con la ME se descartó la proliferación celular identificándose una imagen de GC y otro en el que la IF, reveló depósitos de IgA predominante en mesangio. El primero se colocó en el grupo de la GC y el otro fue eliminado del estudio. Su valor fue relativo en el estudio de los tres pacientes (tabla VI).

*Glomerulonefritis proliferativa difusa y generalizada (GPDG).* Los datos clínicos iniciales y su evolución a 41 meses de promedio de los seis pacientes clasificados como GPDG (11,3%), se reportan en la tabla II. Los dos decesos se debieron a complicaciones de la IRC en uno y sepsis en el otro. La ML reveló en todos proliferación celular intracapilar glomerular de carácter difuso y generalizado, en dos proliferación extracapilar, en todos fibrosis intersticial moderada, en cuatro atrofia tubular, en dos histiocitos con citoplasma espumoso en intersticio y en

cuatro arterioesclerosis (tabla III). La IF reveló en glomérulos, depósitos granulares e IgG en dos; IgM en tres: C'3 en tres; C'1q en dos; fibrinógeno en dos y uno exhibió depósitos granulares de IgG en membranas tubulares (tabla IV). La ME corroboró la proliferación mesangial en todos, aumento de la matriz del mesangio y en ninguno se observó depósitos electrodensos (tabla V). Inicialmente ocho pacientes habían sido clasificados con ML en este grupo, pero en uno de ellos la IF reveló presencia de IgA predominante en mesangio habiéndose eliminado este paciente del estudio. En otro, la ME reveló una enfermedad de depósitos densos intramembranosos difusos (GMP II), pasando a formar parte del grupo de pacientes con esta enfermedad. El valor práctico de la IF y de la ME en el diagnóstico de esta entidad fue absoluto para estos dos pacientes y relativo en los seis restantes (tabla VI).

*Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (GMP I).* Los hallazgos clínicos iniciales y la evolución de los catorce pacientes encontrados como GMP I (25,9%), se reportan en la tabla II. Las cuatro muertes se debieron en dos a sepsis, en uno por edema pulmonar y en el otro por complicaciones múltiples de la IRC. La ML en todos exhibió a nivel de glomérulos, aumento en su tamaño, lobulación prominente, proliferación celular intracapilar, engrosamiento de la pared capilar glomerular con «doble» membrana basal de carácter difuso y generalizado y en cinco se observó proliferación celular extracapilar. En trece atrofia tubular moderada a acentuada; fibrosis intersticial en doce y arteriosclerosis en ocho (tabla III). La IF exhibió depósitos en glomérulos de tipo granular, de IgM en nueve pacientes; de IgG en cinco; de C'3 en ocho; C'1q en cuatro; C'4 en dos y fibrinógeno en cuatro. En las membranas basales tubulares se observaron depósitos glomerulares de IgM en uno; de C'3 en dos y fibrinógeno en tres (tabla IV). Con la ME, los catorce exhibieron a nivel glomerular aumento de la matriz del mesangio con extensión subendotelial; en doce proliferación celular mesangial y en cinco depósitos electrodensos en localización subendotelial con fusión de podocitos en todos (tabla V). En este grupo de pacientes con el ML se clasificaron 16, pero en uno de ellos la ME reveló enfermedad de depósitos densos intramembranosos GMP II, por lo que fue incluido en ese grupo de pacientes. En el segundo la ME reveló enfermedad de depósitos densos extramembranosos del tipo de las paraproteínas, habiéndose eliminado del estudio. El valor pragmático de la IF y de la ME para el diagnóstico de la GMP I, fue absoluto en dos pacientes y relativo en los catorce restantes (tabla VI).

*Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (GMP II).* Los datos clínicos iniciales y su evolución

en los dos pacientes diagnosticados en este grupo (3,7%), se reportan en la tabla II. Con el ML, los dos pacientes exhibieron aumento del tamaño glomerular, proliferación celular intracapilar, pared capilar engrosada y en uno, acentuación de sus lobulaciones. También se observó atrofia tubular, fibrosis intersticial y arterioesclerosis (tabla III). En los dos, la IF reveló depósitos granular o lineales interrumpidos de complemento en los glomérulos y en las membranas basales tubulares (tabla IV). En ambos la ME reveló depósitos electrodensos intramembranosos de carácter difuso en glomérulos y túbulos con proliferación mesangial y aumento de la matriz del mesangio (tabla V). El valor pragmático de la IF y la ME en este grupo de pacientes fue absoluto, ya que con la ML solamente, nosotros no identificamos la entidad (tabla VI).

*Glomerulonefritis avanzada (GA).* Los datos clínicos iniciales y la evolución a doce meses del único paciente diagnosticado en este grupo (1,8%), se reporta en la tabla II. La ML reveló glomerulosclerosis difusa y generalizada, proliferación celular intracapilar y extracelular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arterioesclerosis acentuada (tabla III). La IF reveló en los glomérulos esclerosados depósitos extraglomerulares (tabla IV). El ME exhibió a nivel glomerular, acentuado aumento de la matriz del mesangio, colapso de las membranas mesangiales y subendoteliales. Se corroboró la atrofia tubular y la fibrosis intersticial (tabla V). El valor práctico de la IF y la ME en este paciente, fue dudoso (tabla VI).

*Valor de la IF y la ME en el diagnóstico de las glomerulopatías asociadas a SNIA.* De los 71 pacientes con SNIA que se les practicó biopsia renal, el material obtenido fue adecuado para las técnicas de ML, IF y ME, solamente en 57. En todos se estableció un diagnóstico aparentemente específico de la lesión glomerular con la ML. Sin embargo, al compararse estos diagnósticos con los logrados en conjunto con las tres técnicas (ML, IF y ME), encontramos un error diagnóstico en siete pacientes. En dos se identificó una glomerulopatía por depósitos de IgA predominante en mesangio y en otro paciente se observaron depósitos electrodensos extramembranosos del tipo observado en depósitos de paraproteínas (nefropatía de cadenas livianas), por lo que los tres pacientes fueron eliminados del estudio (tabla VI). En los 54 restantes, cuatro tuvieron diagnóstico equivocado, uno fue clasificado con ML como GCM y con las técnicas de IF y ME, exhibió una GM en estadio I; dos pacientes habían sido clasificados inicialmente, uno como GPDG y otro como GMP I y con el ME se observó que los dos correspondían a una GMP II o de depósitos densos. El otro paciente con ML había sido clasificado como GPSF

y con el ME se identificó una GC. En el resto de pacientes (49/57) el valor de la IF y ME fue relativo ya que se corroboró el diagnóstico de ML y en ocasiones ayudó a clasificar el estadio de la lesión. En un paciente diagnosticado como glomerulopatía avanzada el valor de estas técnicas fue dudoso, ya que no agregaron información al diagnóstico realizado con ML. De esta manera el valor de la IF y de la ME para el diagnóstico de las lesiones glomerulares asociadas a SNIA, fue absoluto en el 12,2%; relativo en el 85,9% y dudoso en el 1,7% de los diagnósticos (tabla VI).

## COMENTARIOS

Al clasificar histológicamente las lesiones glomerulares en proliferativas y no proliferativas, intentamos que se le facilite al patólogo el estudio de las biopsias renales provenientes de pacientes con SNIA. Si al observar al microscopio el tejido de la biopsia renal el patólogo lo cataloga como *glomerulopatía no proliferativa o proliferativa*, de entrada se estará enfrentando solamente a cuatro posibilidades diagnósticas a cambio de las nueve posibles lesiones que hoy se conocen como asociadas al SNIA. Es cierto que en ocasiones, lesiones leves proliferativas son difíciles de valorar en especial en cortes mayores de siete micras de espesor.

Es importante enfatizar que todas las entidades nosológicas que componen el SNIA, basan su diagnóstico únicamente en la imagen histológica del daño estructural glomerular, ya que en ninguna se conoce hasta hoy su etiología. Es por esto que si hablamos de «posible asociación de proliferación celular mínima o leve» en una lesión glomerular de SNIA conocida como no proliferativa, pensamos que a cambio de ayudar a su diagnóstico histológico, promueve la confusión. Esto sería válido si conociéramos la etiología de cualquiera de las lesiones glomerulares y en base a ella, observáramos imágenes histológicas diferentes.

También es importante mencionar que las imágenes histológicas que identifican a cada una de las nueve lesiones que hoy se asocian al SNIA, no son de ninguna manera específica para una entidad nosológica, sino que cada una puede corresponder a varias enfermedades que comparten un mecanismo patogénico común, que lesiona en forma similar al glomérulo y por lo tanto no representa entidades particulares. Recientemente Rennke<sup>12</sup> enfatiza que los nefrólogos e internistas tienden erróneamente a usar los términos de las diferentes lesiones glomerulares que se asocian al SNIA como restringido a una entidad nosológica, cuando el patólogo solamente lo

usa para expresar un patrón de daño glomerular. Esta clasificación morfológica realizada con ML, IF y ME, solamente nos expresa el daño fundamental glomerular y que en orden de alcanzar un diagnóstico correcto de lesión idiopática, es necesario obtener estudios adicionales en el paciente que nos permita eliminar con certeza una lesión glomerular secundaria a una enfermedad sistémica o primaria renal de etiología conocida.

Siguiendo esta línea taxonómica, aunada a una semántica morfológica, individualizamos la *glomerulonefritis proliferativa segmental y focal* (fig. 3), entidad que ha sido poco mencionada por la mayoría de los autores debido a que generalmente se ha manejado como una variante de la GESF. La GPSF, además de presentar una imagen de proliferación celular glomerular se puede acompañar de esclerosis moderada. Esta lesión en nuestros pacientes cursó con un cuadro relativamente benigno (2/3 pacientes tuvieron remisión total y ninguno evolucionó a la IRC, tabla II) y recientemente una serie de 75 niños con síndrome nefrótico idiopático asociado a GESF, los que presentaron remisión fueron los que estaban asociados a proliferación celular<sup>26</sup>. Esta aparente evolución benigna y el estricto daño glomerular nos motivó a individualizar la GPSF como una lesión glomerular proliferativa. Llama la atención que en ninguno de los pacientes se observó depósitos electrodensos con la ME y que en los tres se observaron escasos depósitos de IgG con la técnica de inmunofluorescencia. Esta falta de correlación entre las dos técnicas no es rara, ya que hemos observado mayor sensibilidad con la inmunofluorescencia, especialmente cuando los depósitos son escasos y las lesiones son crónicas. Como lo esperábamos, no tuvimos pacientes con riñón microquístico tipo finlandés<sup>10</sup>, ya que esta lesión se ha observado como congénita o en la edad infantil.

Nosotros manejábamos el concepto que la GESF generalmente evolucionaba a la IRC, pero en nuestros pacientes el 20% con esta lesión tuvieron remisión total y en la actualidad se encuentran asintomáticos (tabla II). Esto ha sido observado por otros autores<sup>20</sup>. Como era de esperarse, todos los pacientes con GCM cursaron con una remisión total del SNIA<sup>25,26</sup>. El resto de pacientes con otro tipo de glomerulopatías (GM, GC, GPDG, GMP I, GMP II y GA), tuvieron una evolución clínica sombría ya que ninguno presentó remisión del SNIA y veintiuno se encuentran en IRC (tabla II).

Es interesante hacer notar que la frecuencia de la GM fue de 11,1%, cifra ésta significativamente baja cuando se compara con la reportada en la literatura médica internacional ( $p < 0,01$ ). generalmente la GM en otros países, es la lesión que más común-

mente se asocia al SNIA reportándose frecuencias que varían del 25 al 50%<sup>11,27,28</sup>. La baja frecuencia de GM en nuestros pacientes con SNIA ha sido reportada por nosotros y por Correa y cols. previamente<sup>31-33</sup>. La lesión glomerular más comúnmente observada en nuestros pacientes fue la GESF, con un 28,3% y le siguió en frecuencia la GMP I, con un 26,4%, entidades estas que también ocupan en la literatura médica internacional una frecuencia relativamente baja, como lesiones asociadas al SNIA<sup>4-27</sup>. Todo esto sugiere diferencias geográficas o medioambientales pero desafortunadamente desconocemos el grado de homogeneidad genética de los pacientes incluidos en este estudio. Llama la atención que en este material solamente observamos un paciente con GC. Recientemente se enfatiza que esta entidad se ha venido incrementando en los últimos años<sup>34</sup>. Nosotros revisamos el material pensando en la entidad, sin que hubiéramos encontrado otro paciente con esta lesión.

Al valorar la utilidad de la microscopía de luz, de la inmunofluorescencia y de la microscopía electrónica en el diagnóstico de las diferentes lesiones glomerulares que se asocian a SNIA, encontramos que cuando se diagnosticaba únicamente con ML cada una de ellas y comparábamos este diagnóstico con el logrado con las tres técnicas, existió un error diagnóstico en 7 de los 57 pacientes o sea en el 12,2%. En tres se identificaron lesiones glomerulares conocidas como secundarias (dos con nefropatías por IgA predominante y en un caso con ME nefropatía por cadenas livianas) y en cuatro pacientes el tipo histológico del SNIA (dos con el ME glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II, uno con GM en estadio I y en otro una GC). Con esto, el valor de la inmunofluorescencia y de la microscopía electrónica fue absoluto en siete pacientes, relativo (corroboraron el diagnóstico o ayudaron al pronóstico) en el 85,9% de los casos y carecieron de utilidad en un paciente (1,7%). Es interesante hacer notar que el diagnóstico de GMP II, en nuestros pacientes, este se logró solamente con la ME. Esto nos motiva a utilizar al máximo todas las herramientas con que se cuenta en la actualidad para el estudio de las biopsias renales, aplicando los avances de la histoquímica y de la biología molecular a cada una de estas técnicas, para optimizar nuestros diagnósticos. Creo interesante el hacer notar que de los 71 pacientes con SNIA 14 (20%) no tuvieron material tisular suficiente para cualquiera de las tres técnicas histológicas (ML  $\geq$  6 glomérulos; IF  $\geq$  3 glomérulos; ME  $\geq$  2 glomérulos) lo que representa un número importante de biopsias renales que limitaron el estudio histológico con este protocolo.

Es bien conocida la alta frecuencia de trombosis de vena renal como complicación al estado de hipercoagulabilidad con que cursan la mayoría de los

pacientes con SNIA<sup>35</sup>. A varios de estos pacientes sin síntomas clínicos ni hallazgos sugestivos de trombosis de vena renal, se les propuso y aceptaron voluntariamente venografía renal selectiva habiéndose encontrado una frecuencia de esta complicación en el 42% de ellos. Esto fue motivo de otro estudio previamente reportado<sup>36,37</sup>.

En los últimos años se ha cuestionado la utilidad de la biopsia renal en el manejo del SNIA<sup>38,39</sup>, argumentando que la respuesta pobre al tratamiento en la mayoría de estas entidades, permite tratamientos empíricos de las lesiones con resultados estadísticos no diferentes<sup>38</sup>. Creemos que cuando se trata de protocolos «doble ciego» con fines de progreso terapéutico, es necesario individualizar cada una de las glomerulopatías con la biopsia renal ya que no contamos en la actualidad con métodos diagnósticos no invasivos, lo suficientemente confiables.

## CONCLUSIONES

Se concluye que los 71 pacientes con SNIA que fueron sometidos a biopsia renal, solamente 57 (80,2%) pacientes tuvieron material adecuado para ser estudiado con las técnicas de ML, IF y ME. De estos pacientes, tres fueron eliminados por tener nefropatías de etiología conocida. De los 54 restantes, 28 revelaron *glomerulopatías no proliferativas*, seis fueron de cambios mínimos (11,1%); 15 glomeruloesclerosis segmental y focal (27,7%); seis glomerulopatía membranosa (11,1%); y en uno se observó glomerulopatía colapsante (1,8%). Veintiséis pacientes revelaron *glomerulopatías proliferativas*. De estas tres fueron glomerulonefritis proliferativa segmental y focal (5,5%); seis glomerulonefritis proliferativa difusa y generalizada (11,1%); 14 glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I (25,9%); y dos glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II (3,7%). Un paciente reveló *glomerulonefritis avanzada* (1,8%). Todos los pacientes con glomerulopatía de cambios mínimos tuvieron una remisión total del SNIA y una evolución clínica excelente; dos de tres pacientes con GPSF tuvieron remisión completa del SNIA y tres pacientes (20%) con GESF cursaron con remisión total del SNIA y en la actualidad se encuentran asintomáticos. La evolución de los pacientes con otras glomerulopatías fue sombría ya que en ninguno se observó remisión del SNIA y veintinueve evolucionaron a la IRC. La frecuencia de la GM en nuestros pacientes con SNIA fue significativamente baja (11,1%,  $p < 0,01$ ), cuando se compara con las reportadas por otros autores. La GESF fue la glomerulopatía más frecuentemente observada en nuestros pacientes con SNIA (27,7%). Cuando se juzga el valor pragmático de la IF y de la ME en el diagnóstico de

las diferentes glomerulopatías del SNIA, en base al diagnóstico logrado únicamente con ML, encontramos que estas dos técnicas tienen un valor absoluto en el 12,2%, un valor relativo en el 85,9% y un valor dudoso en el 1,7% de los diagnósticos.

### Agradecimiento

Los autores agradecen a Adolfo Wusterhaus la ayuda histotécnica del presente trabajo y a Martha Lobato M. por su asistencia secretarial del manuscrito.

### BIBLIOGRAFIA

1. Jones DB: Nephrotic glomerulonephritis. *MD AM J Path* 33: 2, 1957.
2. Churg J, Grishman E, Goldstein MH, Yunis SL, Porusk JG: Idiopathic nephrotic syndrome in adults. *N Engl J Med* 272:165-174, 1965.
3. Gordillo G, García L, Mota F: Síndrome nefrótico idiopático. *Rev Mexicana de Pediatría* 29: 121, 1970.
4. Churg J, Habib R, White RR: Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2: 1299-1302, 1970.
5. Antoine B, Faye C: The clinical course associated with dense deposits in the kidney basement membranes. *Kidney Int* 1: 420-427, 1972.
6. Galle P, Mahieu P: Electron dense alteration of kidney basement membranes. A renal lesion specific of a systemic disease. *Am J Med* 58: 749-764, 1975.
7. Vargas R y cols.: Mesangiocapillary glomerulonephritis with dense «deposits» in the basement membranes of the kidney. *Clin Nephrol* 5: 73-82, 1976.
8. Mc Govern VJ: Persist nephrotic syndrome. A renal biopsy study. *Aust Ann Med* 13: 306-312, 1964.
9. Weiss MA, Daquinoag E, Margolin EG, Pollack VE: Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure and glomerular «collapse». A new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 6: 20-28, 1986.
10. Sibley RK, Mahan J, Mauer SM, Vernier RL: A clinicopathologic study of forty-eight infants with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 27: 544-552, 1985.
11. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jenette JCH: Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 45: 1416-1424, 1994.
12. Rennke HG: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kid Int* 47: 643-656, 1995.
13. Coogins CH, Pinn V, Glasscock RR y cols.: A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative study of the adult idiopathic nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 301: 1301-1306, 1979.
14. Pirani CL, Salinas-Madrigal L: Of percutaneous renal-biopsy; in Sheldon, Sommers, *Pathology Annual* 249, 1968.
15. Coons AH, Kaplan MH: Localization of antigen in tissue cells. III Improvements in a method of the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J Exp Med* 91, 1950.
16. Hoyer JR: Idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes. En: Brenner BM, Stein JH (eds): *Nephrotic syndrome* Ch 6, 145-174, New York, Churchill Livingstone, 1982.
17. Heptinstall RH: The nephrotic syndrome. In pathologic of the kidney. 3rd ed, vol II, Chap 14, 637-740, Boston Little, Brown & Co., 1983.
18. Goldszer RC, Sweet J, Cotran RS: Focal segmental glomerulosclerosis (review). *Annu Rev Med* 35: 429-449, 1984.
19. Ehrenreich T, Churg J: Pathology of membranous nephropathy. *Pathology Annual* 3: 145, 1968.
20. Glasscock RJ: Management of the idiopathic nephrotic syndrome. *Contr Nephrol* 23: 158-170 (Karger, Basel 1980).
21. Hayslett JP y cols.: Clinicopathological correlations in the nephrotic syndrome due to primary renal disease. *Medicine* 52: 93-120, 1973.
22. Habib R y cols.: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children; Reporte of 105 cases. *Clin Nephrol* 1: 194, 1973.
23. Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH: Primary glomerular diseases, in *The Kidney* (Vol. I), edited by Brenner BM, Rector FC, Philadelphia, Saunders, p. 1182, 1991.
24. Silva FG: Membranoproliferative glomerulonephritis in *Pathology of the Kidney* (Vol. I), edited by Heptinstall TH, Boston, Little, Brown, p. 477, 1992.
25. Mandal AK, Chieu TT, Nodquist JA, Owen WL and Wenzl JE: Analysis of the value of electron microscopy study in the practice of nephrology. *Pathology annual*, Part I, 83-122, 1979.
26. A report of the southwest pediatric nephrology study group: Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kid Int* 27: 442-449, 1985.
27. Pollak VE, Rosen S, Pirani CL y cols.: Natural-history of lipoid nephrosis and of membranous glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 69: 1971, 1968.
28. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS: Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1: 368-370, 1985.
29. Schereiner GE: The nephrotic syndrome. En: Strauss MB, Welt IG (eds). *Diseases of the kidney* (2<sup>nd</sup> ed.). Boston, Little Brown, 503, 1971.
30. Kark RM, Pirani CL, Pollak VE y cols.: The nephrotic syndrome in adults. A common disorder with many causes. *Ann Int Med* 49: 751, 1958.
31. Velásquez Forero F, Castells GM, Zurita R, Ambrosius DK, Torres PJ: Glomerulonefritis membranosa idiopática. *Bol Med Hosp Inf Mex* 36: 319-329, 1979.
32. Velásquez Forero F, Zurita R, Chessel FJ, Torres PJ: Uncommon low incidence of membranous glomerulonephritis in adults primary nephrotic syndrome in Mexico city. Abstracts 8<sup>th</sup> International Congress of Nephrology. Athens 486, 1981.
33. Correa RR, Gamba C y cols.: Glomerulonefritis membranosa. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Inv Clin* 42: 114-119, 1990.
34. D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* Vol 46: 1223-1241, 1994.
35. Llach F: Editorial review: hypercoagulability renal vein thrombosis and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 28: 429-439, 1985.
36. Velásquez Forero F, García Prugue N: Evaluation of asymptomatic renal vein thrombosis in patients with idiopathic nephrotic syndrome (Abstract). 17<sup>th</sup> Ann Meet Am Soc Nephrol, Washington p. 254A, 1984.
37. Velásquez Forero F, García Prugue N, Ruiz MN: Idiopathic nephrotic syndrome of the adult with asymptomatic thrombosis of renal vein. *Am J Nephrol* 8: 457-462, 1988.
38. Kassirer JO: Is renal biopsy necessary for optimal management of idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 24: 561-575, 1983.
39. Levey AS y cols.: Idiopathic nephrotic syndrome puncturing the biopsy myth. *Ann Int Med* 107: 697-713, 1987.