

GLOMERULOPATIAS PRIMARIAS

Luis Juncos¹

1- Profesor Titular de Med. III - U.N.C. Hospital Misericordia. Belgrano 1500C.P. 5000 Córdoba
2- Prof. Hugo Cejas² 3^o Cátedra de Patología - Hospital Misericordia Ilustró con las Microfotografías.

Las enfermedades del glomérulo son clasificadas habitualmente como primarias o secundarias. Las primeras representan procesos limitados al riñón, mientras que las formas secundarias se asocian a enfermedades sistémicas. En este trabajo nos referiremos únicamente a las glomerulopatías primarias.

Tabla 1: **Glomerulopatías Primarias**

- 1- Enfermedad de Cambios Mínimos (ECM)
- 2- Glomerulonefritis Proliferativa Mesangial Idiopática
- 3- Nefropatía a IgM
- 4- Nefropatía C1q
- 5- Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria Idiopática
- 6- Nefropatía Membranosa Idiopática
- 7- Glomerulopatía Membranoproliferativa Idiopática
- 8- Glomerulonefritis Rápidamente Evolutiva Idiopática
- 9- Glomerulonefritis Proliferativa a IgA.
- 10- Enfermedad de Membrana Delgada.

Algunos autores no incluyen entre las glomerulopatías primarias a las Glomérulonefritis Proliferativa Mesangial Idiopática, la Nefropatía a IgM, y la Nefropatía C1q, (Nº 2 a 4 de la tabla), en razón de que estas condiciones generalmente presentan alteraciones mínimas bajo microscopía común. Por este motivo, se las incluye como variantes de la Enfermedad de Cambios Mínimos (ECM).

Como contraparte, la clasificación que proponemos no incluye enfermedades como la Nefritis Hereditaria de Alport que presenta manifestaciones extrarrenales importantes, o la Púrpura de Henoch Schönlein, cuya patogénesis es idéntica a la de la glomerulonefritis a IgA, o las glomerulopatías fibrilares, que muy probablemente son enfermedades sistémicas también.

Patogénesis

Existen muy pocas dudas sobre la esencia autoinmune de las glomerulonefritis humanas. Esto es verdad no sólo en las pocas situaciones en las que se conoce la etiología (pos-estreptocócicas, y por virus de hepatitis B y C), sino también en aquellas en las que el agente causante es desconocido. En este particular, es posible que muchos de esos agentes etiológicos actúen modificando la tolerancia contra antígenos propios y no por acción directa como ocurre en la enfermedad del suero. Lo cierto es que cualquiera sea el origen, estos pacientes exhiben una respuesta inmune nefritogénica en la que participan factores humorales y celulares. Los elementos básicos de esta respuesta se esquematizan en la figura 1.

El primer paso en el curso de eventos que conducen al desarrollo de la lesión glomerular es el depósito en el glomérulo de inmunoglobulinas y complemento. Este fenómeno, muy probablemente resulta de la presencia previa en el glomérulo de antígenos que reaccionan con dichas inmunoglobulinas y están allí porque son parte normal del tejido glomerular o porque de alguna manera han sido "plantados" en dicha estructura. En este particular, se ha observado que antígenos "propios" no renales se pueden implantar en la pared capilar glomerular, atraídos por las cargas negativas de las proteínas que componen la membrana. Un claro ejemplo de este fenómeno es la nefritis del Lupus, en la que se observa el depósito de complejos de nucleosomas de DNA propio, pero no necesariamente renales. Otros antígenos como las crioglobulinas de la Hepatitis C son exógenos y sin embargo, también son atrapados en el glomérulo. No obstante, este es un fenómeno pasivo y ocurre por afinidad de cargas eléctricas, o por precipitación.

Otras veces el antígeno que atrae los anticuerpos puede ser una proteína propia del glomérulo como ocurre en la enfermedad de Goodpasture. En esta enfermedad el antígeno se encuentra en la región no colágena de la cadena alfa-III del colágeno tipo IV glomerular.

Un vez depositado el anticuerpo se produce una respuesta que depende de:

1. Las propiedades biológicas del anticuerpo. Por ejemplo IgG1 e IgG3 estimulan el complemento más que los otros sub-tipos y por lo tanto tienden a producir una reacción inflamatoria más severa.
2. La cantidad de complejo inmunológico depositado. A mayor cantidad mayor respuesta.
3. El sitio de unión del antígeno con el anticuerpo. Por ejemplo, cuando el complejo se forma en el glomérulo porque el anticuerpo reacciona contra antígenos glomerulares, la estimulación del complemento es mayor y en consecuencia el daño es también mayor.

4. El sitio en que se deposita el complejo inmunológico. Por ejemplo: si los complejos se depositan en el espacio subepitelial, la reacción inflamatoria es más bien pobre, debido a que tales complejos, al no estar en contacto con la circulación, no pueden reclutar células o factores pro-inflamatorios. En este caso el complemento atraviesa la membrana basal en dirección al espacio urinario, propulsado por la presión hidrostática intraglomerular.

Las inmunoglobulinas causan daño a través de mecanismos celulares y de mediadores químicos. (Figura 1.)

Dichos mecanismos pueden ser inflamatorios y no inflamatorios y generan los diversos tipos de lesiones que se observan en las diferentes glomerulopatías.

Mecanismos Inflamatorios

Estos mecanismos son más frecuentes cuando los complejos inmunológicos se depositan en el espacio sub-endotelial, o en el mesangio, o cuando se forman "in situ" a partir de antígenos glomerulares. En todas estas circunstancias hay una fácil accesibilidad a los mediadores circulatorios de la inflamación tales como linfocitos, macrófagos, neutrófilos y citocinas.

Los neutrófilos requieren de sustancias quimiotáxicas para participar en la reacción inflamatoria. En este particular el atrayente químico principal es C5a, formado a partir de la estimulación de las vías clásica y alternas de activación del complemento. Pero también son activos participantes quimiocinas tales como la interleucina-8. La adherencia del PMN al endotelio es favorecida por la presencia de adhesinas (ICAM-1), integrinas (CD11 y CD18) y selectinas. Todo este mecanismo tiene como objeto la destrucción del complejo inmunológico por parte de los neutrófilos, que activados producen radicales libres del O₂. Desgraciadamente estas especies del oxígeno reaccionan también con tejido glomerular, por

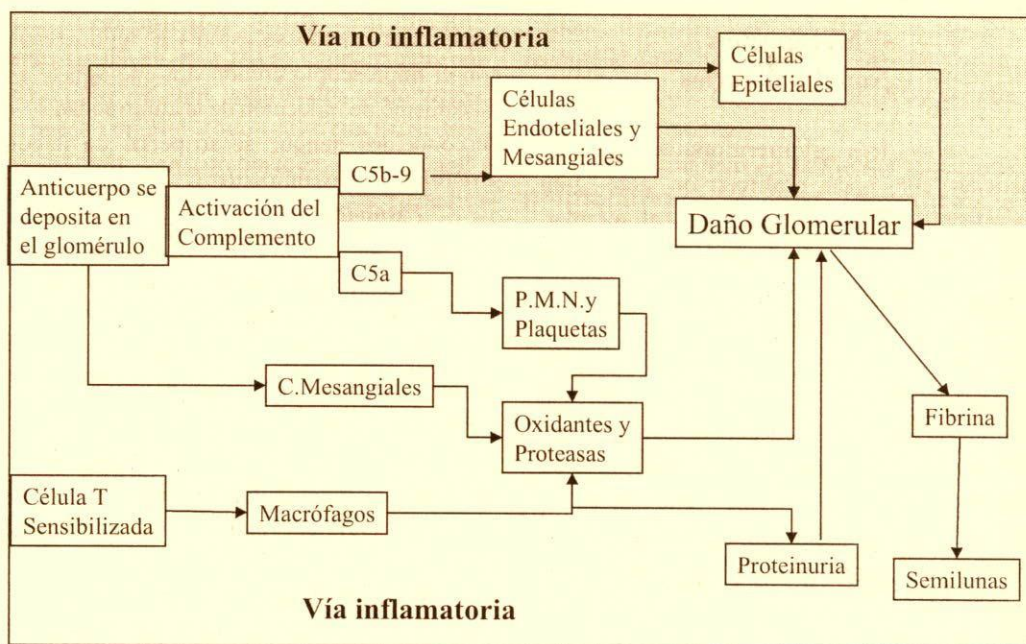


Figura 1: Vías inflamatoria y no inflamatoria de daño glomerular en las glomerulopatías

que interactúan con mieloperoxidasas producidas también por el neutrófilo, y con halógenos, que sintetizan ácidos halogenados muy corrosivos para la pared glomerular.

Los **linfocitos T**, probablemente participan sólo reclutando macrófagos. No existen evidencias adecuadas que indiquen que estas células son nefritogénicas.

Los **macrófagos** se depositan en el glomérulo ligándose al extremo Fc de las inmunoglobulinas depositadas, a través de la Proteína Quimiotáctica de los Macrófagos-1 (MCP-1). Adicionalmente, los macrófagos responden a otras moléculas derivadas de los linfocitos como el Factor Inhibitorio de los Macrófagos (MIF), y las moléculas de adhesión leucocitaria como ICAM-1, VCAM-1 y Osteopontina. Los macrófagos no sólo son importantes efectores de la respuesta humoral y celular, sino también que son generadores de proteasas y oxidantes. Además, los macrófagos liberan un factor capaz de inducir la síntesis de fibrina y secundariamente semilunas epiteliales, y también producen

Factor de Crecimiento Tisular (TGF) que contribuye al desarrollo de esclerosis.

Las **células endoteliales glomerulares**, pueden responder ante una injuria humoral o celular produciendo no sólo moléculas de adhesión celular, sino también sustancias vasoactivas como la endotelina y óxido nítrico.

Las **células mesangiales** han sido estudiadas más ampliamente, en particular por que es relativamente sencillo cultivarlas. Algunos de los mediadores producidos por estas células son: Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Interleucina-1, Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF), Factor Básico de Crecimiento de los Fibroblastos (bFGF) y C5b-9, todas las cuales participan en diferente manera en la respuesta inflamatoria y en los procesos de reparación glomerular. (Para estudiar los mecanismos íntimos de participación de estos factores se remite al lector a la bibliografía específica). Las células mesangiales también pueden proliferar y ser responsables del aumento de matriz mesangial observado en numerosas glomerulopatías.

Mecanismos No inflamatorios

Hay tres glomerulopatías que se asocian con poca proliferación pero gran permeabilidad de la membrana glomerular. Ellas son: la Enfermedad de Cambios Mínimos, la Esclerosis Focal y Segmentaria, y la Nefropatía Membranosa. En las dos primeras se sospecha la existencia de factores de permeabilidad circulantes que no son inmunoglobulinas. Estos conceptos se derivan de una serie de observaciones realizadas en pacientes afectados por estas enfermedades, así como de modelos experimentales. En la Nefropatía Membranosa, anticuerpos del tipo IgG se unen a antígenos de la membrana de las células epiteliales. Estos complejos así formados se desprenden de la membrana celular y forman depósitos subepiteliales. A continuación se activa el complemento, agregándose al depósito C3 y C5-9. Estos componentes de la cascada del complemento no son transportados hacia la luz del vaso, sino hacia el espacio urinario. Probablemente es C5-9 el que genera la injuria de la membrana y estimula a las células epiteliales a producir Factores de Transformación de Crecimiento (TGF-2 y TGF-3) y receptores para estos factores. A pesar de la aparición de estos compuestos en ningún momento aparecen macrófagos o neutrófilos en el espacio subepitelial.

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS (ECM)

Esta dolencia ocurre con más frecuencia en los niños. Sin embargo se ha observado incluso en la novena década de vida. En los niños con síndrome nefrótico, la ECM es responsable del 85% de los casos, mientras que en el adulto la incidencia oscila entre el 10 y 15%. Ocurre con frecuencia casi igual en ambos sexos.

El nombre de esta enfermedad, se deriva de la ausencia de alteraciones

conspicuas cuando se estudia el tejido renal con el microscopio común. La etiología y el mecanismo de inducción de la enfermedad son desconocidos aunque se sospecha un papel prominente de los linfocitos T.

Patología: (Figura 2) En general la biopsia renal muestra glomérulos normales con la microscopía común aunque a veces es posible observar inclusiones lipídicas en los túbulos proximales. La inmunofluorescencia es también negativa pero con el microscopio electrónico se puede observar fusión de los podocitos. Algunos de estos pacientes resistentes al tratamiento con corticoesteroides muestran con el tiempo una evolución histológica hacia la esclerosis focal.

Cuadro clínico: A veces el comienzo rápido con edemas es precedido por un proceso viral, un episodio alérgico o una vacunación. El paciente puede presentar edema bpalpebral o de las extremidades. Raramente se observa hipertensión arterial. El examen de orina muestra proteinuria y a veces cuerpos ovales grasos y cilindros hialinos y grasos. Raramente se observa hematuria y cilindros hemáticos. Estos dos últimos hallazgos son signos pronósticos desfavorables. La función renal generalmente es normal. La actividad renínica en plasma puede estar elevada, algo que algunos autores consideran evidencia de hipovolemia. Se ha observado ocasionalmente un cuadro de insuficiencia renal aguda relacionado a súbitos empeoramientos de la proteinuria.

El **diagnóstico** requiere la obtención de tejido mediante biopsia renal. Sin embargo en los niños esto no es habitual. Aunque algunos autores también creen innecesaria la biopsia en el adulto, nosotros pensamos que la incidencia es tan diferente a la del niño y la biopsia tan segura, que todo paciente que no tenga estricta contra- indicación debe recibir el beneficio de un diagnóstico histológico certero. Las tres condiciones clínicas que necesitan ser excluidas por el patólogo incluyen la esclerosis focal y segmentaria en su estadio precoz, la enfermedad de Alport, y el síndrome nefrótico asociado al uso de anti-inflamatorios no esteroides o litio.

Tratamiento: Existe considerable controversia en este tema, simplemente por que no hay estudios controlados definitivos. En nuestra opinión, todo adulto con ECM debe ser tratado con prednisona, aún cuando sabemos que hasta un 40% de los pacientes puede remitir espontáneamente en seguimiento de hasta 3 años. Si el médico está bien familiarizado con los corticoesteroides el riesgo es mínimo, y una buena respuesta tiene valor pronóstico, particularmente en los casos en que pueda haber dudas diagnósticas (Esclerosis Focal y Segmentaria oculta). Además, el tratamiento se justifica porque puede evitar el desarrollo de insuficiencia renal aguda, porque corrige hiperlipidemias muy severas y resistentes y finalmente porque es muy posible que una proteinuria masiva pueda causar daño tubular irreversible.

El tratamiento para el primer episodio es Prednisona 1 mg/Kg de peso corporal ideal (no exceder 80 mg/día), en una sola toma diaria (en ancianos no exceder 60 mg/día). Este episodio inicial no debería ser tratado por menos de 12 semanas. Generalmente a la octava semana el 50 a 60% de los casos han remitido, y si el tratamiento se amplía por 3 a 4 meses más, el porcentaje de remisión es de 80%. Si después de 3 a 4 meses el adulto con esta condición continúa nefrótico, se le debe considerar resistente. En estos pacientes se puede agregar ciclosporina, ciclofosfamida o clorambucil.

Desgraciadamente, el 80% de los adultos hacen recurrencia hasta los 5 años después del tratamiento. Sin embargo, la mayoría de estas recurrencias pueden ser tratadas con éxito con Prednisona por un período más corto de 8 a 10 semanas. Si las recurrencias son frecuentes, recomendamos un curso de 8 semanas de clorambucil (0.2 mg/kg de peso corporal) o ciclofosfamida (1.5 mg/kg de peso corporal). Este tratamiento es altamente exitoso (80% de remisión a dos años). Se recomienda mantener una dosis de 10 a 20 mg de prednisona cuando se utiliza ciclofosfamida.

Cuando el paciente se torna corticoide-dependiente se debe intentar un curso de 12

semanas de clorambucil o ciclofosfamida. No recomendamos hacer más de dos cursos de estos citostáticos dada la mayor incidencia de cancer e infecciones.

En el manejo de la Glomérulonefritis Proliferativa Mesangial Idiopática, la Nefropatía a IgM y la Nefropatía Clq se deberían seguir iguales pautas a las utilizadas con la ECM. Desdichadamente no existen reportes en la literatura de estudios apropiadamente diseñados como los que disponemos para otras glomerulopatías incluida la ECM.

ESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA (EFS) IDIOPATICA

El término "Idiopática" que se le adscribe a esta enfermedad intenta puntualizar que la esclerosis focal (afectación de algunos pero no todos los glomérulos) y segmentaria (afectación de algunos pero no todos los segmentos glomerulares) no tiene origen o relación alguna con otras condiciones clínicas que suelen acompañarse de EFS. En este particular, EFS se ha descrito en pacientes con Enfermedad de Alport, glomerulopatía del SIDA, nefrosclerosis hipertensiva, reflujo vesico-ureteral, abuso de heroína, etc. En todas estas circunstancias se considera que la EFS es secundaria. La forma idiopática tiene un pronóstico muy desalentador y desgraciadamente se ha transformado en la etiología más frecuente de síndrome nefrótico idiopático del adulto.

Patología: (Figura 3) Con el microscopio común se observa la formación de lesiones escleróticas y cicatrizales, distribuidas focal y segmentariamente. Al principio estas lesiones son aparentes sólo o preferentemente en los glomérulos yuxtglomerulares, por lo que la toma de la biopsia debe penetrar lo suficiente como para evitar un diagnóstico equivocado de ECM. Frecuentemente hay lesiones hialinosas en el espacio subendotelial. Estas lesiones representan macromoléculas que pasan al espacio subendotelial por hiperfiltración. La inmunofluorescencia

muestra depósitos de IgM y C3 en las regiones esclerosadas. La microscopía electrónica muestra esos depósitos, al igual que otros subendoteliales y para-mesangiales. También muestra fusión de los podocitos.

Algunos pacientes presentan esclerosis de los capilares con colapsos segmentarios. Esta forma colapsante ha sido asociada por algunos autores a una lesión especial denominada "lesión del apex glomerular", implicando la presencia de esclerosis en el extremo del ovillo glomerular enfrente del origen del túbulo proximal. En este punto el glomérulo suele invaginarse en la luz tubular.

La forma colapsante se asocia con un pronóstico muy adverso.

Cuadro Clínico: La edad promedio de inicio de la enfermedad está alrededor de los 20 años de edad, con predominio en el varón y en particular en los de raza negra. La forma de manifestación más frecuente es el síndrome nefrótico a veces asociado con hipertensión. La mayoría de los casos sin embargo no presenta hipertensión arterial. Algo similar ocurre con la hematuria en estos pacientes. Los cilindros hemáticos y la hematuria "glomerular" ocurren en ocasiones pero no en la mayoría de los casos. Si la proteinuria masiva, es decir mayor de 3g/día, persiste, la EFS se asocia frecuentemente con pérdida progresiva de la función renal.

Algunos autores consideran que la EFS es sólo una forma grave de la ECM. Muy temprano después de la descripción inicial de este síndrome, se notó que los pacientes afectados sufrían después de transplantados una recurrencia precoz de la proteinuria con pérdida progresiva del filtrado glomerular. Este fenómeno sugirió la presencia de un factor de permeabilidad vascular. Efectivamente, se ha demostrado que tal factor es removible mediante plasmaferesis. En tales casos se reduce la proteinuria pero el efecto es limitado en el tiempo, ya que la pérdida proteica retorna incluso aunque el factor de permeabilidad haya sido eliminado.

El 5% de los casos de EFS remiten espontáneamente. Sin embargo a los 5 años el 30% de los pacientes está en insuficiencia renal terminal y a los 10 años el porcentaje se eleva al

70-90%. En aquellos pacientes que pierden más de 10 gramos por día, el 100% estará en diálisis o requerirá transplante a los 5-6 años. Por lo tanto, estos pacientes deben ser tratados agresivamente y sólo por un nefrólogo muy experimentado. En estas condiciones aproximadamente el 30% de los pacientes con EFS lograrán remitir mediante la terapia con corticoesteroides por 3 a 6 meses. La respuesta a este tratamiento puede definir el pronóstico de los próximos 10 años: una remisión completa de la proteinuria implica 100% de sobrevida renal a los 10 años. Si la remisión es parcial (proteinuria menor a 3gm/24 horas) la sobrevida renal es de 90%. El peor elemento pronóstico no es ni el nivel de función renal, ni la presencia de hipertensión o hematuria sino el grado de fibrosis intersticial.

Es importante no asumir una actitud pesimista y no aceptar resistencia a los corticoesteroides antes de haber tratado al paciente por lo menos por 4 meses con altas dosis (1 mg/kg de peso ideal por día). Si la respuesta es favorable, existe una tendencia actual a reducir las dosis muy gradualmente, de tal manera que el paciente reciba un mínimo de nueve meses de tratamiento. Esta recomendación se acompaña de una vigilancia estricta por la posible aparición de toxicidad por corticoesteroides. Si al cabo de 4 meses no se observa ninguna tendencia a la remisión se debe intentar alguna otra terapia alternativa.

En niños, la administración de ciclofosfamida y clorambucil en combinación con metilprednisolona y/o altas dosis de prednisona en días alternativos parece mostrar una incidencia de remisión de hasta 60%. Sin embargo, el adulto tolera poco o nada este régimen. Por lo tanto puede ser preferible utilizar cursos cortos de 8 a 12 semanas de ciclofosfamida. Probablemente la terapia más adecuada (pero más cara) es la utilización de ciclosporina a largo plazo (más de un año). En estos pacientes el mayor problema es la nefrotoxicidad. En caso de ser necesario se debe hacer nueva biopsia renal para detectar precozmente la presencia de fibrosis.

Todos estos pacientes deberían recibir inhibidores de la enzima de conversión, al menos que no los toleren. Si así fuese, la

alternativas razonable son los antagonistas de la angiotensina II, aún cuando no se dispone de estudios que demuestren fehacientemente la utilidad de estas drogas. La utilización de dietas hipoproteicas es muy razonable en el adulto. Aumentar la carga proteica induce vasodilatación renal, mayor hiperfiltración y aumento de la proteinuria. Se ha aducido que en los niños estas dietas hipoproteicas pueden generar retardo del crecimiento. Dada las complicaciones de esta enfermedad y de las terapias que requiere, necesitamos de estudios controlados adecuadamente diseñados que corroboren o no el concepto nutricional actual.

Plasmaferesis es un método que demuestra efectividad a corto plazo. Su valor terapéutico en términos prolongados no ha sido demostrado.

NEFROPATIA MEMBRANOSA IDIOPATICA

Esta es una enfermedad predominantemente del adulto, caracterizada por la presencia de depósitos en la membrana basal y sin actividad inflamatoria evidente.

Patología: (Figura 4) La microscopía común muestra un engrosamiento generalizado de la membrana basal glomerular sin signos de proliferación celular. Este acrecimiento se debe a la presencia de complejos inmunológicos en la vertiente subepitelial de la membrana basal que se hace evidente con tinciones adecuadas o con microscopía electrónica, que los muestra como depósitos electrodensos. De acuerdo con la reacción de la membrana basal alrededor de estos depósitos, el patólogo los clasifica en grupos I a IV que indican orden de severidad.

La inmunofluorescencia muestra los depósitos como formaciones granulares de IgG y C3. Cuando estos depósitos contienen además IgA, IgM y C1q (full house) y cuando además se encuentran en los túbulos y en el mesangio, se debe pensar en la posibilidad de Lupus Eritematoso. Los depósitos inmunológicos de la Nefropatía Membranosa probablemente resultan de su formación "in situ", aunque se ha demostrado el depósito de complejos circulantes que se separan en sus

dos componentes en el espacio subendotelial y se vuelven a combinar en el espacio subepitelial.

Cuadro Clínico: La mayoría de los pacientes son adultos con una incidencia pico a los 50 años. Por encima de esa edad, las chances de que un síndrome nefrótico sea debido a nefropatía membranosa oscila alrededor del 35 al 40%. Generalmente la enfermedad comienza insidiosamente con proteinuria y la aparición posterior de edemas. Frecuentemente se acompaña de hematuria microscópica. Si aparece hematuria macroscópica se debe pensar en trombosis de las venas renales. Los estudios serológicos e inmunológicos son normales en esta enfermedad. El diagnóstico diferencial siempre debe ser considerado. Al Lupus ya mencionado se agregan a) TUMORES: Esto debe considerarse en toda persona mayor de 60 años de edad que tenga el diagnóstico confirmado de nefropatía membranosa. Se debe pensar en la posibilidad de cánceres de próstata, colon, mama, riñón, estómago y linfomas. Los virus del SIDA y Hepatitis B, C y G y drogas como Captopril, AINES, sales de oro, heroína y penicilamina.

Entre el 30 al 40% de los pacientes pueden sufrir una remisión espontánea y permanente. Un 10 % oscila entre remisiones y recurrencias. Un 40 a 45% sin tratamiento sufre una evolución lenta (más de 10 años) pero inexorable a la insuficiencia renal crónica. Un pequeño grupo tiene una evolución muy rápida al fallo renal terminal en 3 a 5 años.

Tratamiento: Hasta hace pocos años la recomendación era no tratar la nefropatía membranosa al menos que hubiese una evolución muy rápida o una proteinuria incapacitante. Este concepto en su esencia no ha cambiado pero sabemos ahora que la inmunosupresión prolongada mejora la proteinuria y el pronóstico funcional renal. Si aplicamos ciertos criterios, entonces la decisión de cuando tratar se hace más confiable. Son elementos de pronóstico desfavorable: a) Proteinuria de más de 8 gramos por día por más de 6 meses. b) Creatinina en sangre mayor a 1.2 mg/dl en la mujer y mayor de 1.4 mg/dl en el hombre c) fibrosis intersticial mayor de 20% en la biopsia

renal. c) Hipertensión arterial, sexo masculino, edad mayor de 50 años.

Dadas estas condiciones el tratamiento debe individualizarse basado en la existencia o no de factores de riesgo de progresión:

1. Si no existen factores de riesgo, trátase con dieta hipoproteica, inhibidores de la enzima de conversión, control de la tensión arterial, aspirina, y tratamiento hipolipemiante si fuere necesario.
2. Factores de riesgo moderados (todo lo no incluido en c): Prednisona 2 mg/Kg de peso ideal día por medio, con un máximo de 160 mg/dosis por 3 meses. Bajar la dosis progresivamente a cero en los próximos 3 meses. A todo esto agregue lo recomendado en a).
3. Una o más de las siguientes combinaciones presentes: I) Elevación de la creatinemia + proteinuria nefrótica II) Más de 25% de fibrosis intersticial + proteinuria nefrótica y III) Proteinuria mayor a 8 gramos por día: Clorambucil alternando mensualmente con Prednisona por 6 meses o Ciclofosfamida por 3-6 meses + Prednisona.

Si con cualquiera de estos regímenes se logra remisión parcial o total se continúa con terapia según punto a). Si la proteinuria continúa mayor a 3g/día o no hay remisión alguna se recomienda terapia crónica con Azatioprina o Ciclosporina. En todos los casos se debe continuar la terapia no específica recomendada en el punto a). Algunos autores recomiendan anticoagular a los pacientes con mayor riesgo de trombosis. (proteinuria muy severa, previos episodios de trombosis, hipoalbuminemia inferior a 2.5 gm %).

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (GNMP) IDIOPATICA.

Esta es una condición clínica cuya incidencia en la población va en continuo descenso. Se caracteriza por una proliferación mesangial generalizada con un aumento característico de la matriz mesangial.

Patología: (Figura 5) El microscopio común muestra una gran expansión del mesangio. Esto se manifiesta no sólo por aumento de la sustancia constituyente de la matriz sino también por un aumento de las células mesangiales. Muy comúnmente el mesangio se extiende hacia los capilares separándolo en dos vertientes. Esta expansión mesangial suele dar al glomérulo un aspecto lobular. La inmunofluorescencia muestra el depósito de C3. Es aquí donde se comienza a reconocer tres tipos de GNMP.

En el Tipo I y a pesar de que se la considera una enfermedad inducida por el depósito de complejos inmunes, la inmunofluorescencia muestra sólo unos pocos depósitos subendoteliales y mesangiales. Estos hallazgos no son exclusivos de la forma idiopática de GNMP, ya que se pueden ver en el Lupus Eritematoso, Hepatitis B, Endocarditis Bacteriana Subaguda, y Crioglobulinemias (en especial la de la Hepatitis C).

En la GNMP tipo II, también llamada Enfermedad de Depósitos Densos (EDD), se observa el depósito de C3 siguiendo en forma de cinta o banda a la membrana basal glomerular, tubular, y la cápsula de Bowman. No se observan complejos inmunes, por lo que se piensa que a partir de C3 se constituye un complejo de ataque a la membrana (C3b-9). Como resultado se produce una lesión que se caracteriza por depósitos densos intramembranosos que afectan las láminas interna y externa de la membrana pero no su centro. Esto es lo que produce el aspecto de vías de ferrocarril de esta enfermedad.

En la GNMP tipo III, el cuadro por inmunofluorescencia y por microscopía electrónica es similar al de la GNMP Tipo I, pero con el agregado de depósitos subepiteliales. En este Tipo III se observa una alteración y fragmentación de la membrana basal cuyo origen no ha sido posible definir.

Cuadro Clínico: La edad más frecuente para todas las formas oscila entre los 5 y los 30 años de edad. El Tipo I es más frecuente en la mujer y es también mucho más frecuente que las otras dos formas. Sin embargo, todos los tipos combinados no llegan

a constituir más del 5% de las formas idiopáticas de síndrome nefrótico.

La mayoría de los pacientes con cualquiera de las formas de GNMP presentan el síndrome nefrótico, aunque la hematuria es casi universal. En aproximadamente el 20% de los casos suele haber una presentación nefrítica con hipertensión arterial. Esto es particularmente cierto en la GNMP Tipo II. Curiosamente esta forma (Tipo II) se suele asociar con lipodistrofia parcial y en ocasiones con antecedentes de infección respiratoria anterior.

En todas las formas de GNMP se observa disminución de los niveles de C3 (hasta en el 70% de los casos). Sin embargo en el Tipo I la disminución del complemento es debida a la estimulación de la vía clásica de activación del complemento, mientras que en el tipo II se relaciona con la vía alterna. La reducción de los niveles de complemento en el tipo II* es secundaria a un catabolismo exagerado de C3 debido a la presencia de una inmunoglobulina G circulante denominada Factor Nefritogénico C3 (C3NeF). Este factor se combina con la C3 Convertasa (C3bBb) que normalmente convierte a C3 en C3a y C3b. Cuando C3NeF se combina con C3bBb la vuelve invulnerable a la inactivación enzimática; por lo tanto, la convertasa C3bBb puede continuar rompiendo las moléculas de C3 indefinidamente. El Factor Nefritogénico se encuentra en el 60% de los pacientes con GNMP Tipo II y en el 20% de los pacientes con Tipo I. Otros hallazgos clínicos incluyen anemia y aumento de lisis plaquetaria.

Diagnóstico: Cuando la biopsia y el cuadro clínico comprueben la presencia de GNMP en particular en su Tipo I, se deben descartar algunas condiciones clínicas:

- *Hepatitis B y Hepatitis C.* Algunos de estos pacientes tienen manifestaciones mínimas de hepatitis. Histológicamente estas suelen ser GNMP Tipo I.
- *Crioglobulinemias Tipo I, II y III.* Estas alteraciones pueden observarse también en las Hepatitis B y C, en infecciones con virus de Epstein Barr, (todas pueden

producir crioglobulinemia tipo II y III).

- *Infecciones Bacterianas crónicas:* Endocarditis bacteriana y abscesos viscerales crónicos.
- *Deficiencia congénita de complemento.*
- *Rechazo crónico de trasplante renal*
- *Leucemia linfocítica crónica y linfoma de células B.*
- *Síndrome de Sjögren.*
- *Tumores: Melanoma maligno, Hipernefroma,*
- *Esquistosomiasis*
- *Clorpropamida.*

Tratamiento: Cuando un paciente presenta GNMP de cualquier tipo sin Síndrome Nefrótico, probablemente el mejor enfoque es hacer sólo tratamiento coadyuvante. Estos pacientes en general tienen un buen pronóstico y algunos casos (aunque pocos) hacen remisiones espontáneas. Cualquiera sea el tipo, si la presentación clínica es de Nefrosis (proteinuria mayor a 3 g/día), el pronóstico es malo. En estos casos, si se trata de niños o adolescentes, el tratamiento con corticoesteroides día por medio y en forma prolongada parece tener un buen efecto sobre la proteinuria y la función renal. En los adultos la historia es diferente. Los resultados reportados son muy contradictorios y en general negativos. A pesar de eso, las evidencias indican que puede haber un beneficio administrando 2 mg/Kg de peso corporal por día (máximo 160 mg día por medio). Algunos autores prefieren comenzar con la mitad de la dosis pero tomada diariamente (1 mg/Kg de peso ideal por día). Luego se reduce la dosis día por medio 0.2 mg/Kg de peso ideal cada mes. Cuando la dosis llega a 60-80 mg día por medio, se sostiene a ese nivel por 1 a 5 años, dependiendo de la tolerancia a los corticoesteroides y de la respuesta observada. No hay buenas evidencias para agregar agentes citostáticos a este régimen. En adultos la utilización de aspirina y dipiridamol a largo plazo parece producir efectos beneficiosos. Estos pacientes deberían recibir inhibidores de la enzima de conversión y dieta hipoproteica. La hiperlipidemia cuando este presente debe ser controlada.

GLOMERULONEFRITIS RAPIDAMENTE EVOLUTIVA (GNRE) IDIOPATICA.

La proliferación de células epiteliales en la cápsula de Bowman, puede dar lugar a formaciones con aspecto de luna creciente (o menguante) que pueden llegar a ocluir la luz del espacio de Bowman y conducir a insuficiencia renal severa en pocos días. Esta semilunas epiteliales, cuando están presentes en la mayoría de los glomérulos dan lugar al cuadro de GNRE. Esta proliferación en el espacio urinario del glomérulo puede resultar de cualquier alteración glomerular, incluso aquellas que no son típicamente inflamatorias. Sin embargo, la mayor parte de las GNRE son complicación de enfermedades severamente inflamatorias.

Existen tres formas de GNRE. El Tipo I se caracteriza por presentar anticuerpos anti-membrana basal, pero sin hemorragia pulmonar; el Tipo II presenta complejos inmunológicos depositados en los glomérulos y Tipo III o glomerulonefritis pauci- inmune que no presenta depósito alguno pero que se asocia en un 80 a 90 % de los casos con auto-anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos. (p-ANCA).

Patología : Figura 6. Más del 50% de los glomérulos presentan semilunas celulares en esta enfermedad. El espacio de Bowman suele desaparecer y el glomérulo puede estar comprimido por la semiluna. Se considera que estas semilunas son el resultado de un marcado aumento de la permeabilidad glomerular que produce filtración de factores de crecimiento, factores inflamatorios, y fibrinógeno. Esto conduce al depósito de fibrina y a la proliferación del epitelio parietal. La tensión generada dentro del espacio de Bowman puede conducir a la ruptura de la cápsula y al ingreso de macrófagos que pasan a ser componentes de la semiluna.

La inmunofluorescencia varía de acuerdo al tipo. El Tipo I presenta depósitos de IgG con aspecto lineal (no granular). En el Tipo II aparecen complejos inmunológicos de IgG y

C3 distribuidos en el mesangio y en los capilares. En el Tipo III se pueden observar escasos depósitos de IgM y C3. Esto se considera un atrapamiento no específico de IgM con activación secundaria de C3.

La microscopía electrónica en el Tipo I muestra desprendimiento de las células endoteliales, en el Tipo II se observan los depósitos electrodensos y en el tipo III alguno que otro depósito posiblemente de IgM.

Cuadro Clínico: La GNRE Tipo I es más frecuente en adultos jóvenes, mientras que la Tipo II y III tienen un pico de incidencia entre la 4ª y 6ª década. Los pacientes afectados frecuentemente presentan con artralgias, fiebre, malestar general, hemoptisis, y dolor abdominal. En el sedimento urinario suele haber proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos y leucocitarios. Sin embargo, la ausencia de estas anomalías en el sedimento no excluye el diagnóstico.

Tratamiento: Algunos autores consideran que los Tipo I, II y III representan manifestaciones menores de enfermedad de Goodpasture, enfermedad sistémica por inmuno complejos, y enfermedad de Wegener respectivamente. Cada uno de estas variantes debería recibir entonces su tratamiento específico. Dado el desesperante pronóstico en los tres casos, la mayoría de los casos son tratados empíricamente. Nuestro grupo, además de la terapia específica (Lupus, Wegener etc), utiliza un curso de Metilprednisolona en pulsos de 1 gramo por día por 3-5 días seguido de prednisona oral en dosis de 1mg/Kg de peso por día. En los pacientes resistentes a este tratamiento la biopsia generalmente muestra intensa fibrosis de la semilunas. Si el paciente presenta anticuerpos anti-ANCA y en casos en los que se pueda sospechar Lupus agregamos Ciclofosfamida en pulsos mensuales (1 gm/m² de superficie corporal). Plasmaferesis puede ser eficaz en particular en pacientes que presenten anticuerpos anti-membrana basal. Otras terapias propuestas y factibles pero no probadas, son la combinación de prednisona con azatioprina y linfocitoferesis. La anticoagulación ha sido prácticamente

abandonada dado que los riesgos de hemorragia superan en gran parte a los posibles beneficios.

NEFROPATIA A IgA (N.IgA)(ENFERMEDAD DE BERGER-NEFROPATIA MESANGIAL)

Esta es una enfermedad que puede aparecer en cualquier edad pero en la que predominan los pacientes entre 15 a 53 años. La enfermedad fue descripta inicialmente por Berger, quizás reflejando la alta incidencia de la N.IgA entre los franceses. En la Argentina las cifras disponibles no resultan confiables dadas las grandes diferencias en criterios de indicaciones de biopsia. En Japón la incidencia parece ser aún más alta, pero también son más laxas las indicaciones de biopsia. Si usamos para nosotros las cifras europeas, posiblemente el 20% de todas las biopsias correspondan a N.IgA.

El depósito de IgA que caracteriza a esta nefropatía podría ser consecuencia del contacto de patógenos o antígenos con las mucosas respiratorias o intestinales. Como la mucosa produce IgA2 y los depósitos glomerulares son IgA1 (que se originan en células plasmáticas en la médula ósea), es posible que la IgA producida en el intestino y en la vía respiratoria, se localicen primero en la médula donde serían modificadas a IgA1 con propiedades nefritogénicas. IgA1 tiene la capacidad de unirse a la fibronectina glomerular, lo cual puede explicar su ubicación mesangial.

Patología: Figura 7. A muchos de los pacientes con N.IgA no se les hace biopsia por que no tienen manifestaciones sistémicas, tienen función renal normal y la proteinuria es moderada (menos de 1 g/día), todo lo cual configura un cuadro de evolución muy favorable.

La microscopía luz muestra proliferación de células mesangiales y expansión de la matriz mesangial. Ocasionalmente se puede observar gran cantidad de hematíes en los túbulos y

raramente la presencia de semilunas. La inmunofluorescencia muestra por supuesto IgA pero también se puede depositar IgG y con menos frecuencia IgM. C3 se deposita en la mayoría de los casos sin que aparezcan los componentes de la vía clásica de activación del complemento. Los depósitos son mesangiales pero también pueden ocurrir en los capilares glomerulares. La Microscopía electrónica confirma esos hallazgos.

Cuadro Clínico: En la mayoría de los pacientes no se manifiesta ningún síntoma y la hematuria microscópica se detecta en un examen de rutina. Entonces se pueden observar cilindros hemáticos y proteinuria leve. La hematuria puede transformarse en macroscópica después de una infección respiratoria o gastrointestinal. Esto no hace menos favorable el pronóstico. Las formas severas son aquellas que se asocian con proteinuria en rango nefrótico. Aproximadamente el 20% de los pacientes siguen esta evolución. En algunos pacientes, episodios de hematuria severa con o sin deshidratación, suelen inducir un cuadro de necrosis tubular aguda. Estos pacientes hacen una recuperación con restitución "ad integrum".

Toda vez que el médico se encuentre ante un cuadro de N.IgA se deben descartar las siguientes condiciones clínicas:

- a) ECM + N.IgA. Esta concomitancia se ha observado con cierta frecuencia. Los pacientes presentan síndrome nefrótico más hematuria. Responden bien a los corticoesteroides.
- b) Hepatopatía crónica severa. Esto ocurre por que el hígado deja de depurar complejos inmunológicos a IgA. No produce enfermedad renal.
- c) Púrpura de Schönlein-Henoch. Probablemente es la misma enfermedad con vasculitis asociada.
- d) Lupus Eritematoso Sistémico. Aunque IgA puede estar presente, predomina siempre IgG.
- e) Infección crónica con Estafilococo Meticilina-resistente

- f) Misceláneas: SIDA, Micosis fungoide, dermatitis herpetiforme, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, carcinomas etc.

Tratamiento: No existe a la fecha ningún tratamiento que haya probado real eficacia en la N.IgA. En todos los pacientes es recomendable evitar circunstancias que estimulen el sistema inmunológico de las mucosas. Esto significa evitar contacto con personas que padezcan infecciones respiratorias, procesos gastrointestinales etc. En este sentido se ha sugerido el lavado frecuente de manos y la utilización de mascarillas de protección. Las medidas coadyuvantes (dieta, inhibidores de la ECA, antilipémicos etc) se pueden aplicar en todos los casos, pero especialmente en los pacientes cuya proteinuria exceda 1 gm/día. Algunos autores recomiendan el uso de grasas poli-insaturadas en forma de aceites de pescados. Este es un método barato pero cuya efectividad no ha sido demostrada.

Se ha recomendado el uso de Azatioprina en dosis de 2 mg/Kg de peso combinada con Prednisona 40 mg/día bajando progresivamente la dosis hasta llegar a 5 mg/dí a a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Hasta el momento esta recomendación requiere estudios que confirmen los potenciales beneficios. Ni la ciclosporina ni la ciclofosfamida han mostrado ninguna efectividad en el manejo de la N.IgA.

Otras formas de terapia que se han reportado como beneficiosas son la amigdalectomía en niños con amigdalitis recurrente, y la administración de grandes dosis intravenosas de IgG en las formas severas de N.IgA

Evolución: A pesar de la carencia de terapias efectivas en la N.IgA, el pronóstico es relativamente bueno en la mayoría de los pacientes. Sólo el 10 al 35 % necesitará diálisis o trasplante renal. Cuando se realiza trasplante, IgA se deposita en el aloinjerto, pero aparentemente no causa enfermedad progresiva.

ENFERMEDAD DE MEMBRANA DELGADA (EMD)

Esta es una enfermedad relativamente común, de incidencia familiar y con una herencia autosómica dominante. Es la causa más frecuente de la llamada hematuria familiar benigna. En este particular, el desorden es tan benigno que riñones de pacientes con EMD han sido transplantados a pacientes con uremia.

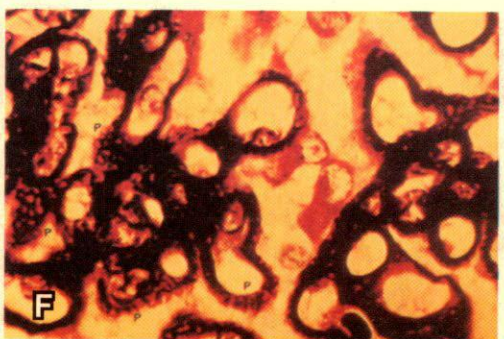
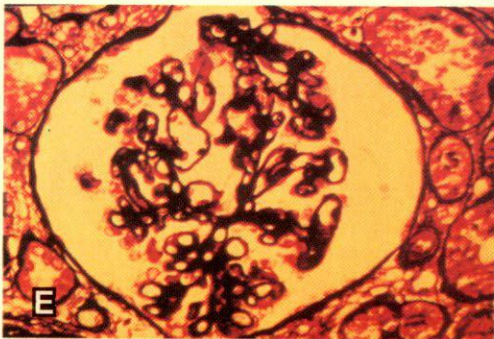
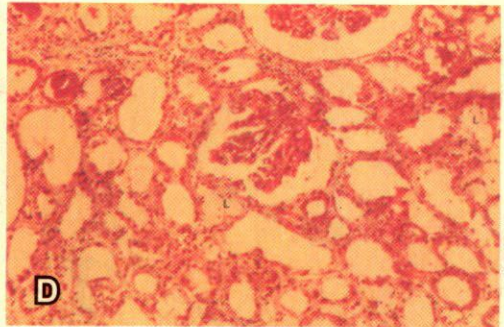
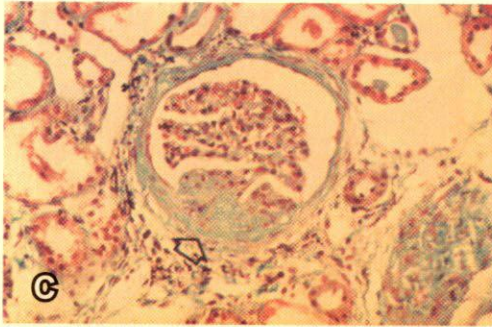
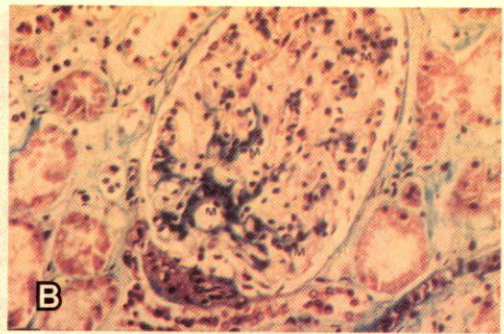
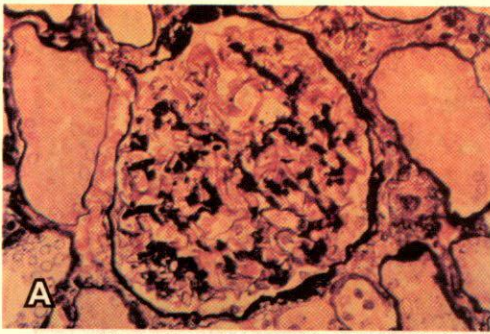
Patología: La anormalidad característica es un adelgazamiento generalizado de la membrana basal glomerular. En ocasiones se pueden observar hematíes y cilindros hemáticos en los túbulos. No hay alteraciones tubulares o intersticiales.

Cuadro Clínico: La mayoría de estos pacientes están totalmente asintomáticos y presentan hematuria microscópica con o sin proteinuria leve a moderada (1 gm o menos por día). Algunos pacientes presentan hematuria macroscópica y en ocasiones dolor en los flancos. Esto puede hacer confundir a la EMD con el síndrome de Dolor de Flancos / Hematuria que se observa en mujeres que están tomando contraceptivos.

Algunos pacientes que presentan hematuria y dolor en la región lumbar pueden sufrir de hipercalcemia o hiperuricosuria. Estas dos últimas anormalidades son frecuentes en los familiares de personas con EMD.

El diagnóstico diferencial incluye a la glomerulonefritis a IgA, la Enfermedad de Alport, y otras causas de hematuria glomerular tales como la hematuria pos-ejercicio.

La enfermedad no requiere tratamiento y el pronóstico es muy bueno.



A: Diagnóstico Glomerulonefritis Mínima. Observándose el glomérulo solamente distendido. Técnica Carbonato de Plata (Cejas) 20x.

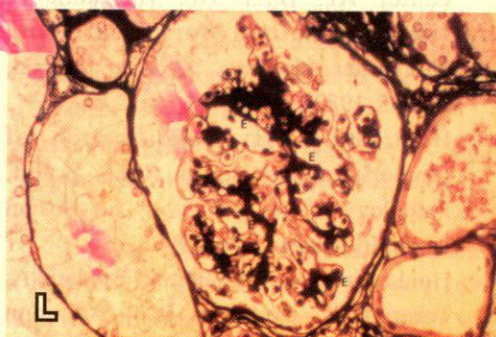
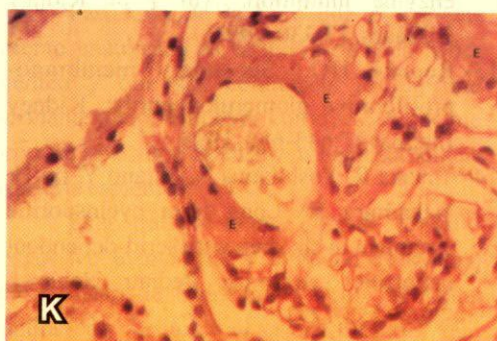
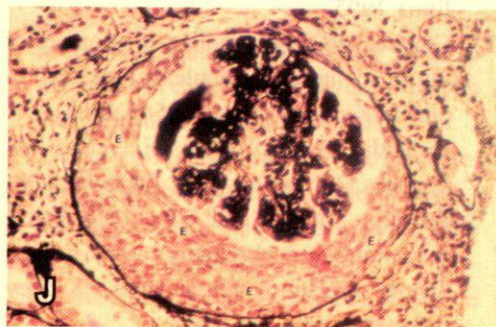
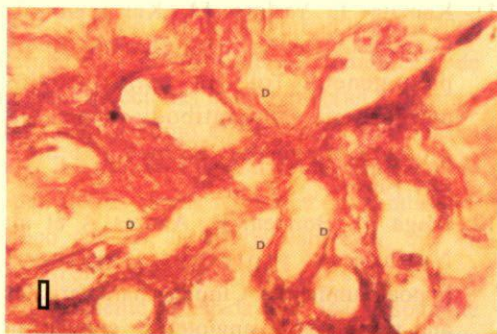
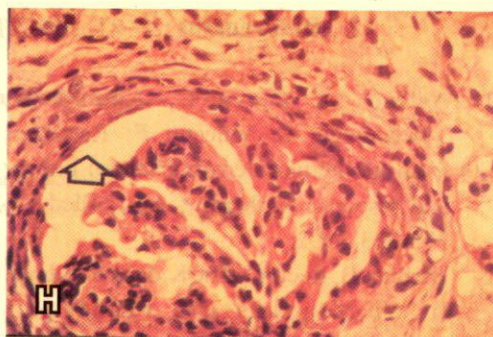
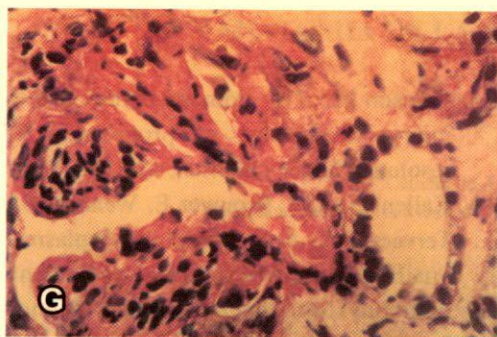
B: Diagnóstico Glomerulonefritis Proliferativa Mesangial. Están incrementadas las células mesangiales (M). Técnica Tricrómico de Masson -20x.

C: Diagnóstico Glomerulonefritis con Esclerosis Focal y Segmentaria idiopática. Obsérvese el glomérulo con sector esclerosado Técnica Tricrómico de Masson -10x.

D: Diagnóstico Glomerulonefritis Membranosa idiopática. Los glomérulos tienen las membranas basales difusamente engrosadas. El lobulillo está lobulado. En los túbulos e intersticio se individualizan células cargadas de lípidos (L). Técnica H.E. -10x.

E: Diagnóstico Glomerulonefritis Membranosa idiopática. Las membranas basales del glomérulo están difusamente engrosadas. Técnica Carbonato de Plata (Cejas). 40x.

F: Diagnóstico Glomerulonefritis Membranosa idiopática. Las Membranas basales presentan peines y aspecto vacuolado (P). Técnica Carbonato de Plata (Cejas). 100x.



G: Diagnóstico Glomerulonefritis Membranoproliferativa idiopática. El ovillo glomerular está lobulado con proliferación de células mesangiales e incremento de la matriz. Técnica H. E. - 40x.

J: Diagnóstico Glomerulonefritis Rápidamente Evolutiva idiopática. La lesión del glomérulo es intensa con proliferación de células de la cápsula de Bowman. (Media luna epitelial). Técnica de Plata (Cejas) 20x.

H: Diagnóstico Glomerulonefritis Membranoproliferativa idiopática. El ovillo está lobulado con incremento de las células y matriz mensangial. Observándose la proliferación celular de la cápsula de Bowman (media luna epitelial). Técnica H.E. - 20x.

K: Diagnóstico Nefropatía a Ig. A. (Enfermedad de Berger Nefropatía Mesangial). Esclerosis Mesangial (E) Técnica H.E. 40x.

I: Diagnóstico Glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática. Obsérvense las dobles membranas (D). Técnica Carbonato de Plata (Cejas) 100x.

L: Diagnóstico Nefropatía a Ig A (Enfermedad de Berger Nefropatía Mesangial). Esclerosis Mesangial (E). Técnica Carbonato de Plata (Cejas) 20x.

Referencias

- 1- Artero M, Biava C, Amend W, Towlanovich S, Vincenti F: Recurrent focal glomerulosclerosis. Natural history and response to therapy. *Am J Med* 92: 375-383, 1992.
- 2- Brenner B, Rector F *The Kidney* 5° Ed, vol II Wb Saunders Co. Philadelphia Pathophysiology of renal diseases (section four), 1995.
- 3- Courser WG: Mechanism of glomerular injury in immune complex glomerulonephritis. *Kidney Internat* 28:565, 1985.
- 4- Donaldio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, Wgonos RD, Holley DE, Okamkura M, Ilstrup DM, Chu DP: Idiopathic membranous nephropathy. The natural history of untreated patients. *Kidney Internat*, 33:708-715, 1988.
- 5- Fairley KF, Birch DF: Hematuria: a simplified method for identifying glomerular bleeding, *Kidney Internat*, 21:105, 1982.
- 6- Heptinstall RH: Classification of glomerulonephritis. In Rose B Ed. *Pathology of the kidney*. 4° Ed Boston Little Brown, 261-276, 1992.
- 7- Honkanen E, von Willebrand E, Maija A, Tornroth T, Grohagen RC.: Adhesion molecules and urinary tumor necrosis factor-alfa in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Internat*, 33: 909-917, 1998
- 8- Hudson BG, Kalluri R, Gunwar S, Noelken ME, Mariyam M, Readers ST: Molecular characteristic of the Goodpasture autoantigen. *Kidney Internat*, 43:135-139, 1995.
- 9- Johnson RJ: The glomerular response to injury: mechanism of progression of resolution *Kidney Internat*, 45: 1769, 1994
- 10- Kallenberg CG, Brouwer E, Weissing JJ, Tervaert JW: Antineutrophil cytoplasmic antibodies current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Internat*, 46: 1 - 15, 1994
- 11- Kamata T, Yashiro M, Kawamura T, Oyama A, et al: Interleukin 8: A pathogenetic role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis *Kidney*, 55:877-889, 1999
- 12- Praga M, Borstein B, Andres A et al: Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia. Clinical characteristics and responses to angiotensin converting enzyme inhibition. *Am J of Kidney Diseases*, 17:330, 1991.
- 13- Reunke HG,. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Internat* 47:643-656, 1995.
- 14- Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H: Long term cyclosporine treatment in children with serid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 7:249-252, 1993
- 15- Williams DG: Pathogenesis of idiopathic nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 7: 303-311, 1993.
- 16- Cejas H, Cejas A: Variantes técnicas de impregnación metálica con el carbonato de plata amoniacal de Del Río Hortega con especial aplicación para Melanina, Amastigotes del *T. cruzi*, Membranas basales, Hongos y Bacilo de Hansen. *Rev. Fac. Cienc. Méd. de Cba.* 38:30, 1980.