

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

* *Dr. Salvador Vial U.*
Dr. Helmar Rosenberg G.
Dra. Teresa Bellolio O.
Dr. Atilio Vaccarezza S.

LA GLOMERULOPATIA EXTRAMEMBRANOSA

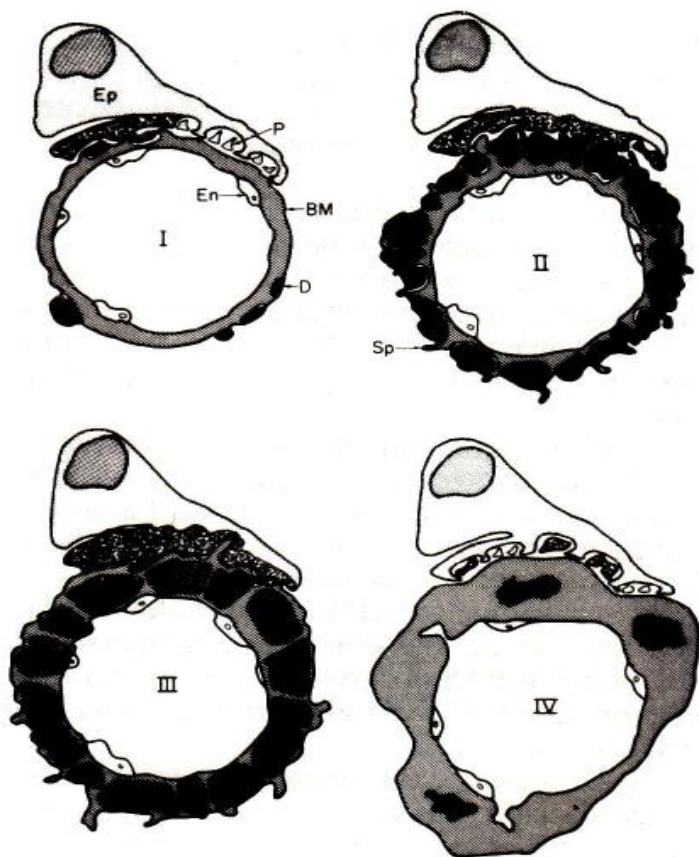
La biopsia renal percutánea, examinada con las técnicas de microscopía de luz, microscopía electrónica e inmunofluorescencia, ha permitido precisar cada vez mejor las nefropatías asociadas a proteinuria o síndrome nefrótico, pudiéndose así establecer un pronóstico e iniciar el tratamiento que corresponda.

Anatomía patológica

La glomerulopatía extramembranosa ha recibido en la literatura diversos nombres, tales como: nefropatía epimembranosa, nefropatía perimembranosa y glomerulonefritis tipo 2 de Ellis.

Su histopatología no presenta los clásicos signos de inflamación renal (infiltración p.m.n. por ejemplo) y varía notablemente según el tiempo de evolución de la enfermedad. Inicialmente sólo se observan al microscopio electrónico depósitos densos ubicados entre la membrana basal glomerular y las células epiteliales (podocitos) (fase I). En una segunda etapa (fase II) los depósitos aumentan de tamaño, pero entre ellos también lo hace —tal vez por neoformación— la membrana basal misma, la que aparece engrosada y prominente. Estas alteraciones, observables también con el microscopio de luz usando tinciones de plata, aparecen como espículas de la membrana hacia los podocitos.

Las neoformaciones descritas acaban por englobar todos los depósitos, los que con el tiempo pierden densidad. En esta fase III el conjunto aparece como una cadena con eslabones, formada por los depósitos rodeados por la membrana basal. Finalmente (fase IV) los depósitos se reducen o desaparecen, quedando como hendiduras en la membrana basal (Fig. 1).



(Fig. 1)
Fase de las lesiones histológicas en la G.P.E.
(Ehrenreich y Churg).

BM : Membrana basal
D : Depósitos
EN : Endotelio
EP : Epitelio (podocitos)
SP : Espículas

* *Departamentos de Enfermedades Nefrourológicas y Anatomía Patológica. Escuela de Medicina Universidad Católica de Chile.*

Esta secuencia puede no ser tan esquemática, ya que la aparición de nuevos depósitos en el curso de la enfermedad —en la misma asa capilar— permite observar lesiones simultáneas en diversas fases.

Por lo general el mesangio está normal o con muy leves alteraciones y no presenta depósitos: es el caso del tipo idiopático de la enfermedad, que es el más frecuente. Cuando ellos existen es más probable que la G.P.E. obedezca a una etiología secundaria (por ejemplo lupus eritematoso).

El estudio con inmunofluorescencia en las fases II y III muestra la presencia de IgG, complemento C₃ y a veces IgA o IgM. La inmunofluorescencia en la pared capilar del glomérulo es difusa, pero de forma granular.

Al evolucionar la G.P.E. pueden alterarse las arteriolas renales, las que aparecen engrosadas con material PAS positivo; esto puede llevar al colapso secundario del glomérulo, provocando insuficiencia renal.

De la descripción anátomo-patológica se puede concluir que, en la fase I, el diagnóstico debe confirmarse con microscopía electrónica y así diferenciarse de las etapas iniciales de la glomerulonefritis parietoproliferativa con compromiso membranoso y de la nefrosis lipoídea.

Patogenia y cuadro clínico

La etiología de la enfermedad es desconocida; se cree que su patogenia es inmunológica, ya que algunos autores han encontrado en ella complejos inmunes circulantes.

La mayor parte de los casos corresponde a la variedad idiopática, en que no se encuentra una enfermedad causal o asociada. En otros casos se la ha encontrado asociada a enfermedades infecciosas (hepatitis B, lúes congénita o secundaria, algunas parasitosis); a enfermedades multisistémicas (lupus eritematoso, artritis reumatoídea, enfermedad mixta del tejido conectivo, sarcoidosis); a enfermedades neoplásicas (carci-

noma de pulmón, colon, estómago, mama); al uso de medicamentos (sales de oro, D penicilamina, probenecid, captopril); a la anemia por células falciformes; al rechazo crónico de injertos renales; etc.

Para catalogar una G.P.E. como idiopática se hace pues necesario descartar cada una de las enfermedades asociadas que se mencionan en esa larga enumeración.

Esta enfermedad se presenta habitualmente como una nefropatía con albuminuria de grado variable, que llega a constituir muchas veces un síndrome nefrótico. Hay autores que señalan que en adultos, aproximadamente el 50% de los casos de síndrome nefrótico idiopático corresponde a esta patología. En cambio, en niños, predomina como es conocido, la nefrosis lipoídea.

La glomerulopatía extramembranosa que aparece en forma insidiosa ha demostrado ser más frecuente en el sexo masculino y generalmente se inicia después de los 34-40 años.

En una serie de 25 enfermos atendidos en nuestro hospital entre 1964 y 1980, se pudieron observar los siguientes hechos clínicos y de laboratorio:

- a) **Edad y sexo:** en este grupo compuesto por 15 hombres y 10 mujeres hubo 2 pacientes con menos de 20 años, 1 con más de 70 años y la mayoría tenía entre 30 y 50 años.
 - b) **Edema:** los 25 casos presentaron edema de tipo nefrótico, que motivó la biopsia renal para precisar su etiología.
 - c) **Hipertensión arterial:** 12 de los 25 casos presentó hipertensión al consultar. En todos ellos ésta fue de carácter moderado.
 - d) **Función renal:** clearance de creatinina promedio: 67 ml/min, variando entre 30 y 190 ml/min.
 - e) **Fase histológica de las lesiones:** el 72% de los pacientes se encontró en fase II; el 24% en fase III; el 4% (sólo un caso) en fase I. No se encontraron pacientes en fase IV.
- El estudio de laboratorio demostró proteinu-

ria importante (promedio 8.9 gr/día), cilindros hialinos y granulosos (17 casos), hematuria microscópica (13 casos), colesterol elevado (mayor de 400 mg%), proteinemia total baja e hipalbuminemia. Había aumento de la fracción alfa 2 y beta globulina.

Debe destacarse que, con la información clínica obtenida al comienzo de la enfermedad y los exámenes de laboratorio señalados, no puede diferenciarse esta patología de la nefrosis lipoídea y es por esto que la biopsia renal es necesaria para establecer el diagnóstico.

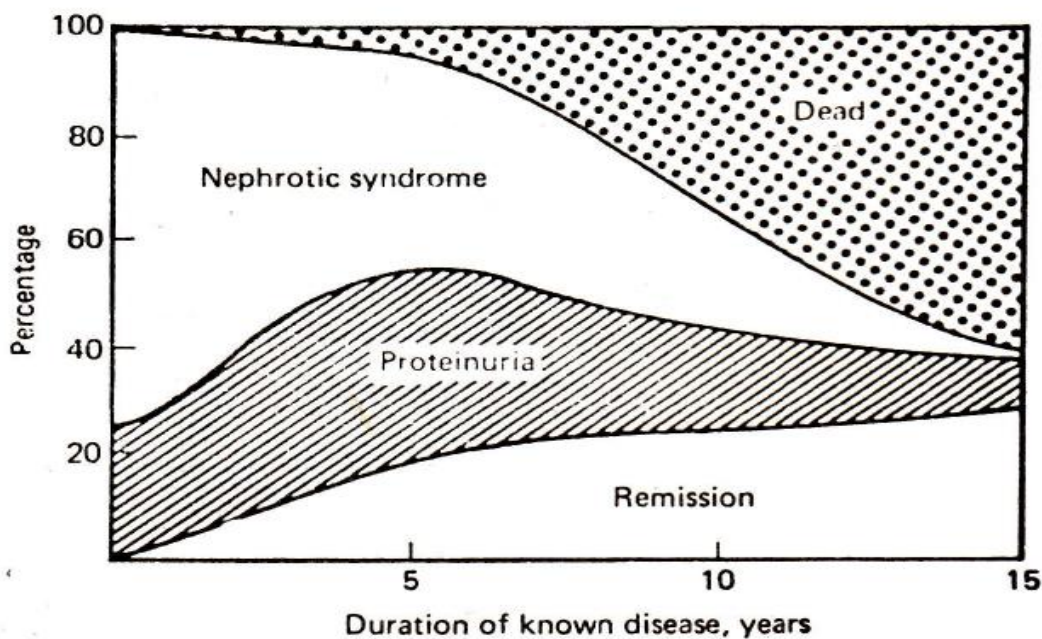
Evolución y tratamiento

El curso de la enfermedad es variable, pero en la mayoría de los casos es bastante estable, con algunos períodos en que aumenta la proteinuria, sin llegar a la insuficiencia renal terminal a lo largo de muchos años de evolución. Algunas series estiman que alrededor de un 20% fallece por insuficiencia renal. En otros casos, el curso se complica por la aparición de infecciones graves, que pueden ser mortales, o por la

aparición de trombosis de las venas renales u otros territorios. La trombosis de las venas renales alcanza en algunas series clínicas hasta el 50% de los casos y debe ser investigada cuidadosamente con venografía.

La variabilidad del cuadro clínico es notoria si se considera que aproximadamente un 25% de los pacientes tiene remisiones espontáneas con desaparición de la proteinuria y del cuadro clínico. Debe también señalarse que estas remisiones son más frecuentes en las etapas histopatológicas I y II y que la regresión de las lesiones, cuando se hacen biopsias seriadas, varía grandemente en los diferentes enfermos. En algunos, la enfermedad y las lesiones parecen ser muy estables durante años.

En nuestra serie clínica, 7 pacientes han fallecido: 2 por complicaciones infecciosas; 1 por complicaciones tromboembólicas de las venas renales y vasos cerebrales, pocos meses después de su diagnóstico; 3 fallecieron con insuficiencia renal e hipertensión arterial; y 1 paciente falleció fuera del hospital, de causa no precisa.



En la figura N° 2 se resume la experiencia publicada por el Dr. J.S. Cameron (Londres), después de un seguimiento de sus pacientes por 15 años.

Aproximadamente el 80% de los casos tenía síndrome nefrótico inicial y el resto proteinuria de grado algo menor. A lo largo de los años las remisiones espontáneas son superiores al 20% y se reduce, como lo muestra el gráfico, el número de pacientes con síndrome nefrótico. A los 15 años, según este autor, el 60% de los pacientes adultos ha fallecido, la mitad de ellos de causa renal.

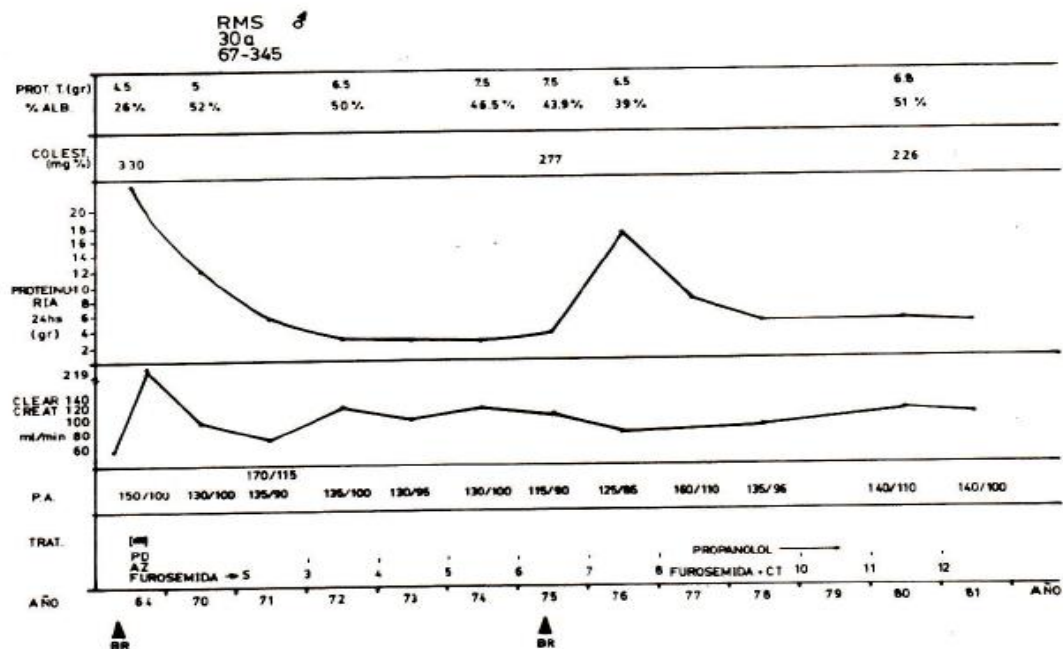
Lo variable de la evolución, por las remisiones espontáneas y por la existencia de complicaciones trombóticas o infecciosas y la diferente velocidad que se ha observado en la progresión de las lesiones histológicas, explican la dificultad para evaluar las medidas terapéuticas empleadas en esta enfermedad. Para valorar los efectos del tratamiento, deben diseñarse ex-

periencias clínicas muy bien controladas para obtener conclusiones válidas.

En los últimos años se ha demostrado en forma bastante concluyente resultados favorables con el tratamiento esteroideal. Se ha podido observar una menor tendencia al deterioro de la función renal, un mayor número de remisiones y un menor número de recurrencias del síndrome nefrótico en los pacientes sometidos a este tratamiento.

El esquema de tratamiento de un estudio cooperativo realizado en diferentes centros de Estados Unidos consistió en la administración de 125 mg día por medio a aquellos pacientes con un peso de 45 a 80 kg. Este tratamiento se mantuvo por ocho semanas, disminuyendo gradualmente la dosis en un período de un mes. El esquema de administración día por medio permitió ver efectos favorables con excelente tolerancia.

En la figura N° 3 se muestra la evolución



muy favorable de uno de nuestros pacientes. Se trata de un hombre de 30 años, que después de 17 años de observación presenta una función renal normal mantenida hasta la fecha. Este paciente ha debido recibir tratamiento con propranolol y furosemida para mantener la normalidad de su presión arterial. La primera biopsia renal mostró lesiones en etapa II; la segunda, realizada a los 11 años del inicio del cuadro, mostró una evolución hacia la fase IV.

En el gráfico se puede observar que aunque la proteinuria ha persistido, ha habido dos episodios de agravación de la albuminuria: uno al comienzo y otro doce años después. Es posible que el tratamiento inicial con prednisona y azatioprina haya tenido un efecto favorable; sin embargo, el segundo episodio regresó en forma espontánea.

Este caso, de evolución prolongada y muy favorable, no ha presentado las complicaciones infecciosas o vasculares que han agravado o provocado la muerte en otros de nuestros pacientes.

Otros casos interesantes

L.A.H., hombre de 29 años, que 3 meses antes de su fallecimiento fue hospitalizado por un síndrome nefrótico y sometido a una biopsia renal que permitió comprobar una glomerulopatía extramembranosa. Fue tratado con prednisona y diuréticos en dosis que no conocemos. Reingresa a nuestro Hospital después de haber consultado en Urgencia por hemiparesia derecha y afasia, sin encontrarse signos de hipertensión endocraneana. El paciente relataba además un traumatismo craneano de dudosa intensidad 2 días antes del ingreso. En el examen neurológico en el servicio de urgencia se encontró hemiplejía derecha con anisocoria mayor en el ojo derecho. La presión arterial era 140/90 y temperatura 37.8; no había edema. El paciente evolucionó con gran somnolencia e indiferencia al medio. Persistió la hemiplejía ya

descrita con desviación conjugada de la mirada hacia la izquierda. El fondo de ojo fue normal.

Fue tratado con hidratación parenteral, corticoides intravenosos y fenobarbital.

Presentó bruscamente crisis hipertensiva de 222/130 y rash eritematopapuloso generalizado bajas de metildopa, furosemida y propra-piración mecánica, comprobándose al tercer día de iniciado el cuadro signos de muerte cerebral. En la autopsia se encontró la glomerulopatía extramembranosa con riñones de 175 y 193 grs. Había una extensa enfermedad tromboembólica con trombosis recientes de ambas venas renales y embolias trombóticas bilaterales del pulmón. Hubo tumefacción encefálica importante y herniación acentuada supratentorial cerebelosa. Signos de autólisis cerebral. No se conoció el estado de las carótidas. Este paciente tiene un curso fatal a los pocos meses de evolución de la enfermedad, apareciendo la complicación trombótica de ambas venas renales, émbolos en el pulmón y probablemente el cuadro encefálico deriva también de complicaciones vasculares.

C.T.R., hombre de 56 años, que en 1972 presentó un cuadro insidioso de edema con proteinuria importante, por lo cual recibió tratamiento con prednisona. A los pocos días presentó hematuria y agravación de su cuadro general, por lo que fue hospitalizado, haciéndose una biopsia renal que reveló el diagnóstico G.P.E. Tenía también exclusión derecha en una pielografía y con la venografía se pudo demostrar trombosis completa de la vena renal derecha y parcial en la vena renal izquierda. Su clearance de creatinina era de 45 ml/min, la proteinuria de 8 grs/24 hrs, el colesterol de 540 mg%, las proteínas totales de 5,1 y la albuminemia 2,07 gr%. El paciente era hipertenso (170/110). En esa oportunidad fue tratado con diurético, anticoagulantes y metildopa, suprimiéndose el tratamiento con prednisona. Posteriormente se agregó espironolactona en dosis mediana.

El paciente ha sido observado durante 10 años. La proteinuria disminuyó en forma espontánea el año 1974, persistiendo más tarde con proteinurias menores de 2 grs. La función renal se fue recuperando parcialmente, estabilizándose alrededor de 60 ml/min en los últimos 5 años. A los 4 años de la iniciación, el paciente presentó bruscamente ceguera, que en el estudio neurológico se interpretó como secundaria a infarto de los lóbulos occipitales del cerebro. El paciente mejoró de estas complicaciones recuperando la visión y actualmente, a los 10 años del comienzo de su enfermedad, se encuentra en muy buen estado general, con

presiones arteriales de 150/80 controlada con dosis bajas de metildopa, furosemida y propranolol. La filtración glomerular se mantiene alrededor de 60 ml/min. con proteinuria permanente, pero sin edema, realizando actividades normales.

Este caso, que comenzó su enfermedad a los 65 años, muestra también una evolución muy favorable a pesar de sus complicaciones vasculares: trombosis de las venas renales, posteriormente hipertensión arterial y la lesión vascular del lóbulo occipital del cerebro.

La filtración glomerular, después de los 10 años, está en cifras de 60 ml/min habiéndose persistido al paciente con proteinuria permanente.

REFERENCIAS

1. Ehrenreich T. y col.: Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine* 295: 741-746, 1976.
2. Rosenberg H. y col.: Clasificación de las nefropatías primitivas predominantemente glomerulares (Parte I-II). *Rev. Méd. Chile* 106: 125-295, 1978.
3. Noel L. y col.: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *American Journal of Medicine* 66: 82-89, 1979.
4. Cameron J.: Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney International* 15: 88-103, 1979.
5. Collaborative study of the adult idiopathic nephrotic syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *New England Journal of Medicine* 301: 1301-1306, 1979.