

Historia natural de la nefropatía membranosa idiopática del adulto no tratada

A. GONZALO, F. MAMPASO *, M. E. MARTIN y J. ORTUÑO.

Servicio de Nefrología.

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

RESUMEN

Se estudian 28 casos de nefropatía membranosa idiopática (10 % de las nefropatías glomerulares primarias), 19 varones y 9 mujeres con edades comprendidas entre 15 y 71 años (media 47 años). El tiempo medio de evolución es de 5 años (2 a 8 años). En 23 casos la biopsia renal se realizó en el primer año del comienzo aparente. Ningún caso ha sido tratado con esteroides o inmunosupresores. Al comienzo presentan síndrome nefrótico 78 % y proteinuria 21 % sin que el modo de presentación influya en la evolución a la insuficiencia renal (5 casos). La incidencia global de remisión es del 34 %. El síndrome nefrótico remitió en 31 % de los casos (remisión completa 18 % y remisión parcial 13 %).

El grado de afectación glomerular (I-IV Enrenreich y Churg) no se relaciona con la evolución clínica ni con el tiempo aparente de duración de la nefropatía. Sin embargo, las alteraciones túbulo intersticiales en la biopsia inicial son significativamente más frecuentes en los casos con síndrome nefrótico en la evolución.

Palabras clave: Nefropatía membranosa. Síndrome nefrótico. Remisión espontánea.

NATURAL HISTORY OF UNTREATED IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN ADULTS

SUMMARY

Twenty eight patients with idiopathic membranous nephropathy were studied (10 % of primary glomerular diseases). 19 were male and 9 female with ages ranging from 15 to 71 years (mean 47 years). The mean follow-up was 5 years (range 2-8 years). Renal biopsy was performed in 23 patients during the first year of the clinically apparent onset. None of the patients were treated with steroids or immunosuppressive drugs. At onset 78 % presented with nephrotic syndrome and 21 % with proteinuria. Renal function was normal in all cases. There were no significant differences between patients with initial nephrotic syndrome and those with proteinuria with respect to the presence of chronic renal failure during follow up (5 patients). At the end of follow-up 34 % of patients were in remission. In the nephrotic group, 31 % of patients remitted (complete remission 18 % and partial remission 13 %).

The staging of the glomerular basement membrane appearances into grades I-IV (Ehrenreich and Churg) did not correlate with clinical course nor with the timing of biopsies in relation to apparent onset. However, tubulointerstitial lesions were significantly more frequent in patients with nephrotic syndrome.

Key words: Membranous nephropathy. Nephrotic syndrome. Spontaneous remission.

Correspondencia: Dra. A. Gonzalo.
Servicio de Nefrología.
Centro Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km. 9,100.
28034. Madrid.
Recibido: 6-VIII-1984.
En forma definitiva: 3-XII-1984.
Aceptado: 15-XII-1985.

INTRODUCCION

La nefropatía membranosa es actualmente una entidad clínico-patológica bien definida ¹. La mayoría de los casos son formas idiopáticas y también se asocia a múltiples situaciones (infecciones, neoplasias, lupus eritematoso diseminado y tratamiento con oro o penicilamina).

Las alteraciones histológicas en las que el antígeno es identificado no son necesariamente diferentes de las que se observan cuando la lesión se considera idiopática y, por otra parte, se implican varios mecanismos patogénicos en la producción de la nefropatía, exista o no un agente causal conocido. Se debe, por lo tanto, tener en cuenta que el término «idiopático» es necesariamente una definición de exclusión.

En este trabajo se estudia la evolución de la nefropatía membranosa idiopática del adulto no tratada, analizando la significación pronóstica de los datos clínicos e histológicos en el momento del diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS

Se estudian 28 casos de nefropatía membranosa idiopática que representan el 10 % de las nefropatías glomerulares primarias. Se ha excluido el lupus eritematoso diseminado, así como 19 casos de nefropatía membranosa asociada o secundaria (tabla I). Los anticuerpos antinucleares y el AghBs son negativos en todos los casos.

La edad de comienzo aparente oscila entre 15 y 71 años; 19 varones y 9 mujeres. El intervalo entre la clínica renal y la biopsia renal es de un mes a cinco años. En 23 casos se realizó en el primer año. Dos casos han sido rebiopsiados a los 2 y 4 años del primer estudio histológico.

En todos los casos se ha realizado microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica por los métodos previamente descritos ².

El periodo de seguimiento oscila entre 2 y 8 años (promedio de 5 años). Ningún paciente recibió tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores.

Se emplean los criterios de CHURG ³ para la clasificación del grado de afectación glomerular. Grado I: escasos depósitos electrodensos de pequeño tamaño y localización subepitelial. Grado II: depósitos difusos, de mayor tamaño y localización subepitelial, separados por proyecciones que parten de la lámina densa. Grado III: formación de nueva membrana basal que rodea los depósitos y parcialmente los incluye en la propia membrana basal. Grado IV: depósitos en su mayoría intramembranosos con alteraciones importantes de la membrana basal. En microscopia óptica se ha valorado la existencia o no de prolifera-

ción mesangial, esclerosis focal glomerular, atrofia tubular, infiltración intersticial celular y alteraciones vasculares.

Definiciones. Síndrome nefrótico: proteinuria > 50 mg/kg/día, hipoproteinemia < 6 g/100 ml. y albúmina sérica < 3 g/100 ml. insuficiencia renal: creatinina superior a 2,0 mg/100 ml. y/o aclaramiento de creatinina < 50 ml/min/l. 1,83 m². Se emplean como sinónimos remisión y remisión completa, definida por ausencia de proteinuria. Proteinuria y remisión parcial: proteinuria inferior a 40 mg/kg/día con proteínas totales y albúmina sérica normales.

Los cálculos estadísticos se han realizado con el test exacto de Fischer y para los datos no paramétricos se ha empleado el test de Mann-Whitney.

RESULTADOS

1. Histología

Por microscopia electrónica 10 casos son grado I, 13 casos son grado II, 4 casos son grado III y un caso es grado IV. En 3 casos se observan además depósitos electrodensos de localización mesangial. Dos casos rebiopsiados han mostrado progresión de las lesiones pasando del grado I al III y del grado II al IV.

La inmunofluorescencia ha sido negativa en un caso. La IgG ha sido constante en patrón granular, difuso y periférico y asociada a C₃ en 23 casos. Se han encontrado con menor intensidad depósitos de IgM en 13 casos y de IgA en 4 casos.

En microscopia óptica, 3 casos muestran proliferación mesangial difusa, moderada pero evidente, y en 5 casos lesiones glomerulares de esclerosis con carácter segmentario y focal. En 2 casos hipertensos y en 5 normotensos existen lesiones vasculares de arteriosclerosis y endarteritis fibrosa. Las alteraciones túbulo intersticiales observadas en 8 casos consisten en áreas focales de atrofia tubular con infiltración celular y bandas de fibrosis.

2. Clínica

La manifestación clínica inicial ha sido edema en 22 casos y en 6 proteinuria, detectada en análisis de rutina. La figura 1 representa la distribución por edades. La mayor incidencia se sitúa entre 40 y 70 años, con una edad media de 47 años. Al comienzo presentan sindro-

TABLA I

NEFROPATIA MEMBRANOSA ASOCIADA O SECUNDARIA

AgHBs	4
Oro	5
Penicilamina	1
Artritis reumatoide	1
Diabetes tipo II	3
Esclerodermia	1
Evolución de GN endocapilar por sepsis	1
Antimembrana basal tubular	1
Trombosis vena renal	1
Lúes	1

Nº CASOS

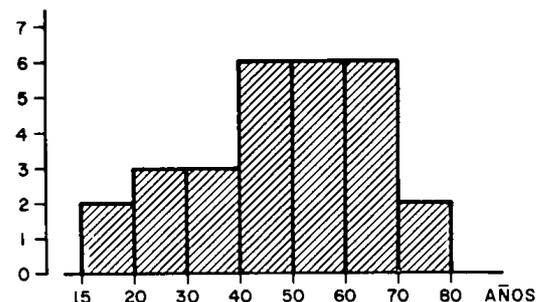


Fig. 1.—Edad al comienzo aparente.

me nefrótico 22 casos (con hematuria 13) y proteinuria 6 casos (con microhematuria 2). En todos la función renal es normal y tienen hipertensión 2 casos. La relación entre la clínica inicial y el grado de alteración glomerular en el primer estudio histológico figura en la tabla II.

El curso clínico en relación con el síndrome de comienzo se resume en la tabla III. La insuficiencia renal se ha presentado entre los 2 y 5 años del comienzo. Un caso está en diálisis al tercer año del comienzo aparente. Por otra parte, no hay diferencia significativa en la evolución a la insuficiencia renal en los casos con síndrome nefrótico y proteinuria inicial ($p = 0,45$). En el curso clínico se han producido tres exitus por: infarto, accidente cerebrovascular y causa no aclarada en pacientes, cuya edad es de 69, 70 y 71 años, respectivamente.

TABLA II
CLINICA INICIAL Y GRADO DE ALTERACION
GLOMERULAR

Grado	Síndrome nefrótico	Proteinuria
I	7	3
II	10	3
III	4	0
IV	1	0

TABLA III
EVOLUCION CLINICA EN RELACION CON EL SINDROME
DE COMIENZO

	Síndrome nefrótico 22* (78 %)	Proteinuria 6* (21 %)
Remisión	4 (18)	1 (16)
Proteinuria	3 (13)	3 (50)
Síndrome nefrótico	8 (36)	1 (16)
Insuficiencia renal	4 (18)	1 (16)
Exitus	3 (13)	0

* Número de casos y entre paréntesis, porcentaje.
Síndrome nefrótico v.s. proteinuria, en relación a la insuficiencia renal:
NS ($p = 0,45$).

TABLA IV
EVOLUCION CLINICA EN RELACION CON LOS DATOS HISTOLOGICOS
DE LA PRIMERA BIOPSIA

	Remisión	Proteinuria	Síndrome nefrótico	Insuficiencia renal
Número de casos	5	6	12	5
Grado I	1	4	4 (1)*	1
II	3	1	5 (1)*	4 (1) +
III	1	1	2 (1)*	0
IV	0	0	1	0
Alteración túbulo intersticial	0/5	0/6	6/12	2/5
Alteración vascular	(1)•2/5	1•/6	2/12	2/5
Esclerosis focal	0/5	0/6	3/12	2/5
Proliferación mesangial	1/5	0/6	1/12	1/5

* Exitus extrarrenal.

• Hipertenso.

+ En diálisis.

Alteración túbulo intersticial asociada a SN $p < 0,01$ en comparación con los otros grupos.

La remisión se ha producido, en general, durante el primer año de observación y en 2 casos a los 3 meses de la biopsia renal. La duración de la remisión comprende de 1 a 5 años (media 2,4 años). La edad media de estos pacientes (41 años) es prácticamente similar al grupo con alteraciones persistentes (46 años), excluidos los casos de fallecimiento.

La evolución clínica en relación con los datos histológicos de la primera biopsia se resume en la tabla IV. Los grados I a IV de alteración glomerular no se relacionan con la evolución de los síndromes clínicos. Sin embargo, las alteraciones túbulo intersticiales son significativamente más frecuentes ($p < 0,01$) en los casos con síndrome nefrótico.

Finalmente, el intervalo entre el comienzo clínico aparente y la biopsia renal (tabla V) muestra que no hay diferencia significativa ($p > 0,05$) cuando se compara el grado I con el IV, ni entre los grados I-II y III-IV ($p > 0,05$). Por otra parte no existe relación ($p = 0,10$) entre ninguno de los grados de alteración glomerular en 23 casos con estudio histológico realizado en el primer año de comienzo aparente (tabla VI).

DISCUSION

Los datos clínicos de este trabajo son similares a los publicados en otras series. La incidencia, la edad media, la mayor frecuencia en varones, la aparición de edema como primer síntoma y la alta mortalidad de causa no renal se han referido por diversos autores¹⁻¹⁰.

El síndrome nefrótico ha sido la forma de comienzo más frecuente. Aunque el número de casos es limitado, no hay diferencia significativa en la evolución a la insuficiencia renal entre los casos con síndrome nefrótico y proteinuria inicial. Otros autores señalan, por el contrario, también en series relativamente reducidas, mejor pronóstico en los casos con proteinuria que con síndrome nefrótico inicial^{5,11}.

TABLA V

RELACION ENTRE EL GRADO DE ALTERACION GLOMERULAR Y EL INTERVALO ENTRE EL COMIENZO CLINICO APARENTE Y LA BIOPSIA RENAL

	GRADO			
	I	II	III	IV
Número de casos*	10	13	5	2
Intervalo (meses)	(1-24)	(1-48)	(1-60)	(24-60)
Media	3	9	16	42

* Incluye 28 casos biopsiados al comienzo y 2 rebiopsias en la evolución. Grado I v.s. grado IV: NS ($p > 0,05$).

TABLA VI

GRADO DE ALTERACION GLOMERULAR EN 23 CASOS BIOPSIADOS EN EL PRIMER AÑO

Grado	Síndrome nefrótico	Proteinuria
I	7	1
II	10	1
III	4	0
IV	0	0

Desde el punto de vista histológico, no se ha objetivado una relación directa entre el grado de alteración glomerular y la evolución clínica, aunque algunos autores señalan que las remisiones se producen sólo en los grados I y II^{5,6,12} y que la evolución depende del grado de lesión glomerular^{5,13}. Se admite actualmente que el grado representa estadios de la evolución histológica y depende de la duración de la enfermedad, sin relación con la clínica, por lo que su valor pronóstico resulta muy limitado^{4,14}. En este estudio no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el grado de afectación glomerular y el tiempo aparente de evolución de la nefropatía, aunque el tiempo de evolución medio aumenta con el grado histológico. Sin embargo, las alteraciones túbulo intersticiales en la biopsia inicial son significativamente más frecuentes en los casos con síndrome nefrótico en la evolución, sugiriendo que estas lesiones tienen un valor pronóstico¹¹. Por otra parte las alteraciones túbulo intersticiales constituyen el único factor pronóstico a destacar para el tiempo de seguimiento del estudio.

La incidencia de remisión clínica en la nefropatía membranosa idiopática es de 16 % en adultos y de 49 % en niños, en series que incluyen 85 % y 79 %, respectivamente, de casos con síndrome nefrótico⁷. NOEL⁶, en 116 adultos no tratados (75 % nefróticos) refiere remisión en el 23 % de toda la serie. En nuestros 28 casos, el 34 % del total están en remisión. Si se analiza el grupo de nefróticos (78 %), la remisión parcial o completa es del 31 % y no se ha observado un curso recurrente durante el tiempo de observación, como se ha descrito recientemente¹⁵.

La utilidad del tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores es todavía discutida, entre otras razones, porque es difícil valorar el efecto terapéutico de las drogas en una nefropatía cuya historia natural cursa con remisiones espontáneas que, además, se producen generalmente al comienzo de la enfermedad. Este asunto ha sido objeto de estudios retrospectivos no controlados^{8,9,16-18} y controlados¹⁹⁻²³ que han señalado conclusiones diferentes en cuanto a la remisión y a la preservación de la función renal. Sin embargo, el preciso trabajo multicéntrico de Milán²⁴ merece atención especial. El elevado porcentaje de remisión completa o parcial de síndrome nefrótico (72 %) en el grupo tratado debe tener necesariamente implicaciones en la conservación de la función renal a largo plazo. Los estudios recientes de BRENNER²⁵ sugieren el posible significado de la hiperfiltración por nefrona aislada como causa de la lesión estructural y funcional en los glomérulos residuales y, en consecuencia, de la esclerosis glomerular progresiva. Si como se ha propuesto¹⁰ la proteinuria nefrótica y la disminución de la presión oncótica del plasma inducen una perfusión desigual en los glomérulos, la relación entre proteinuria y deterioro de función renal podría estar en relación con el efecto de la concentración plasmática de albúmina. Así, desde el punto de vista clínico, en la nefropatía membranosa se separan actualmente dos grupos —el que remite y el que progresa a la insuficiencia renal— de modo que, para el caso individual, la supervivencia renal establecida a largo plazo puede resultar equívoca.

BIBLIOGRAFIA

1. EHRENREICH, T., y CHURG, J.: «Pathology of membranous nephropathy». *Pathol. A.*, 3: 145-186, 1968.
2. MAMPASO, F.; LEYVA-COBIAN, F.; MARTINEZ MONTERO, J. C.; GONZALO, A.; BELLAS, C.; MONEO, I., y JUNQUERA, E.: «Mesangial proliferative glomerulonephritis with unusual intramembranous granular dense deposits». *Clin. Nephrol.*, 19: 92-98, 1983.
3. CHURG, J., y EHRENREICH, T.: «Membranous nephropathy». En: *Glomerulonephritis I*. Ed. por Kincaid-Smith, P.; Matché, T. H.; Lovell Becker, E. N. York. J. Wiley and Sons, 1973, pp. 443-448.
4. GARTNER, J. V.; FOSCHBACH, H.; WEHNER, H., et al.: «Comparison of clinical and morphological features of peri (epiextra) membranous glomerulonephritis». *Nephron*, 13: 288-301, 1974.
5. GLUCK, M. C.; GALLO, G.; LOWENSTEIN, J., y BALDWIN, D. S.: «Membranous glomerulonephritis. Evolution of clinical and pathologic features». *Ann. Intern. Med.*, 78: 1-12, 1973.
6. NOEL, L. H.; ZANETTI, M.; DROZ, D., y BARBANEL, C.: «Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis». *Am. J. Med.*, 66: 82-90, 1979.
7. ROW, P. G.; CAMERON, J. S.; TURNER, D. R., et al.: «Membranous nephropathy. Longterm follow-up and association with neoplasia». *Q. J. Med.*, 44: 207-239, 1975.
8. TERUEL BRIONES, J. L.; FRONTERA, P.; CAGNOLI, L.; CANDI, P., y ZUCHELLI, P.: «Glomerulonephritis extramembranosa: Curso clínico de 35 casos». *Rev. Clin. Esp.*, 150: 13-17, 1978.
9. CANNATA ANDIA, J.; PEREZ GARCIA, R.; EGIDO DE LOS RIOS, J.; BARAT CASCANTE, A., y HERNANDO AVENDAÑO, L.: «Glomerulonephritis membranosa idiopática. Evolución clínica e histológica». *Rev. Clin. Esp.*, 151: 371-375, 1978.
10. MALLICK, N. P.; SHORT, C. D., y MANOS, J.: «Clinical membranous nephropathy». *Nephron*, 34: 209-219, 1983.
11. RAMZY, M. H.; CAMERON, J. S.; TURNER, D. R.; NEILD, G. H.; OGG, C. S., y HICKS, J.: «The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy». *Clin. Nephrol.*, 16: 13-19, 1981.
12. SCULLY, E. R.; GALDEBINE, J. J., y McNEELY, B. U.: «Case re-

NEFROPATIA MEMBRANOSA IDIOPATICA

- cords of the Massachusetts General Hospital». *New Engl. J. Med.*, 294: 1278-1284, 1976.
13. BEREGI, E., y VARGA, I.: «Analysis of 260 cases of membranous glomerulonephritis in renal biopsy material». *Clin. Nephrol.*, 2: 215-221, 1974.
 14. CAMERON, J. S.: «Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy». *Kidney Intern.*, 15: 88-103, 1979.
 15. MANOS, J.; SHORT, C. D.; ACHESON, E. J., et al.: «Relapsing idiopathic membranous nephropathy». *Clin. Nephrol.*, 18: 286-290, 1982.
 16. BOLTON, W. K.; ATUK, N. O.; STURGILL, B. C., y WESTERVELT, F. B.: «Therapy of the idiopathic nephrotic syndrome with alternate day steroids». *Am. J. Med.*, 62: 60-70, 1977.
 17. EHRENREICH, T.; PORUSCH, J. G.; CHURG, J., et al.: «Treatment of idiopathic membranous nephropathy». *New Engl. J. Med.*, 295: 741-746, 1976.
 18. PIERIDES, A. M.; MALASIT, P.; MORELY, A. R.; WILKINSON, R.; ULDALL, P. R., y KERR, D. N. S.: «Idiopathic membranous nephropathy». *Q. J. Med.*, 46: 163-177, 1977.
 19. «Collaborative study of the adult idiopathic nephrotic syndrome. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy».—*New Engl. J. Med.*, 301: 1301-1306, 1979.
 20. DONADIO, D. V.; HOLLEY, K. E.; ANDERSON, C. F., y TAYLOR, W. F.: «Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy». *Kidney Intern.*, 6: 431-439, 1974.
 21. CAMERON, S.: «Steroids for idiopathic membranous nephritis». *New Engl. J. Med.*, 296: 49, 1977.
 22. PONTICELLI, C.; ZUCHELLI, P.; IMBASCIATI, E., et al.: «Controlled trial of monthly alternated courses of steroid and chlorambucil for idiopathic membranous nephropathy». *Proc. EDTA*, 19: 717-723, 1982.
 23. TU, W. H.; PETITTI, D. B.; BIAVA, C. G.; TULUNAY, D., y HOPPER, J.: «Membranous nephropathy. Predictors of terminal renal failure». *Nephron.*, 36: 118-124, 1984.
 24. PONTICELLI, P.; ZUCHELLI, P.; IMBASCIATI, E., et al.: «Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy». *New Engl. J. Med.*, 310: 946-950, 1984.
 25. BRENNER, B. B.: «Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease». *Kidney Intern.*, 23: 647-655, 1983.