



42
24 11227

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de la Nutrición
"Salvador Zubirán"



GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'G. Meja'.

TESIS

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presenta el Doctor
JOSE LUIS MEJIA VAZQUEZ



TESIS CON
VALLA DE ORIGEN

México, D.F.

1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA.

**EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN DE 1967 A 1988**

INDICE

Introducción	6
Materia) y métodos	12
Resultados.....	15
Discusión	19
Tablas y figuras.....	25
Conclusiones	37
Bibliografía	38

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

INTRODUCCION

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GMP) es un padecimiento renal crónico cuyo estudio se inició en 1965 en base a su evolución asociada con disminución en la fracción tres del complemento (1) que corresponde con los casos informados con anterioridad como "nefritis subaguda" (2) "nefritis crónica latente" (3) "glomerulonefritis mesangiocapilar" (4) u "glomerulonefritis lobular" (5)

Pertenece al extenso grupo de enfermedades glomerulares primarias que se caracterizan por: 1) alteración estructural u/o funcional del glomérulo 2) manifestaciones clínicas que son resultado directo de las alteraciones glomerulares u 3) ausencia de afección a otros órganos con el mismo tipo de proceso patológico responsable de la lesión glomerular

Se presenta habitualmente en niños mayores de 5 años u adultos jóvenes rara vez ocurre después de la quinta década (7) Clínicamente se manifiesta como síndrome nefrítico hematórico en más de la mitad de los casos (1, 7) en otros pacientes como hematuria recurrente o alteraciones urinarias mínimas u en la infancia como síndrome nefrítico (8, 9)

El diagnóstico se establece mediante el estudio del tejido renal por microscopía de luz con la técnica de fijación con

tinción de plata, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. El diagnóstico se basa en los hallazgos característicos de: proliferación celular endocapilar, crecimiento del mesangio, aumento del grosor de la pared del capilar, y depósito de complejos inmunes en el mesangio y a lo largo de la pared del capilar glomerular (6,7,10).

Aunque indistinguibles desde el punto de vista clínico, existen tres tipos de GMP; la tipo I, es la mas frecuente, y se caracteriza por depósitos subendoteliales y mesangiales. a base de inmunoglobulinas (Ig) particularmente del tipo G (subclase 3), M y A; y fracciones del complemento, (C3, C1Q y C4) En la tipo II, se encuentran depósitos densos dentro de la membrana basal glomerular. Estos depósitos, constituidos por glicoproteínas, se observan también en la membrana basal de los túbulos y de la cápsula de Bowman (11) Las lesiones de la GMP tipo III, consisten en depósitos de Ig que se localizan en el subepitelio. subendotelio y mesangio del capilar glomerular (7 10)

La formación de medias lunas celulares no es un componente importante de la lesión glomerular sin embargo se observa aproximadamente en el 40% de los casos (7,12). puede ser focal o difusa, y en ocasiones abarca la totalidad de la circunferencia del glomérulo (10)

Los cambios túbulo-intersticiales en las etapas iniciales del padecimiento son escasos y reflejan la presencia de síndrome

nefrótico. Al evolucionar la lesión glomerular, progresan, con incremento en el tejido conectivo y en el infiltrado inflamatorio intersticial, constituido por linfocitos hasta llegar a la atrofia tubular

Como la gran mayoría de los padecimientos glomerulares primarios, la GMP se considera idiopática, ya que la causa fundamental de la lesión, se desconoce. Algunos autores (10,13,14,15) sugieren que es mediada por complejos inmunes en base a algunas asociaciones clinicopatológicas en las que probablemente existe antigenemia crónica en particular en padecimientos infecciosos. La clasificación de la GMP se encuentra en la Tabla I.

En apoyo al concepto de que su patogenia la median complejos inmunes, se menciona la activación del sistema del complemento (C); característica de esta enfermedad el hallazgo de fracciones del C en el glomerulo por inmunofluorescencia directa acompañados por depósito de inmunoglobulinas, así como la presencia de complejos inmunes circulantes (35) Se ha informado además, activación de: la vía clásica (16) y la vía alterna del C, y del mecanismo de amplificación por medio de la convertase de C3b (7,10).

En la GMP tipo I, al momento del diagnóstico, más de la mitad de los pacientes tienen concentraciones bajas en suero de C3 y CH50 (7) Durante el seguimiento los niveles de estas

fracciones varían de manera considerable e inclusive pueden encontrarse dentro de límites normales en alguna determinación. La concentración de C1Q y C4, de factor B y properdin, permanece baja, o en el límite normal inferior, lo que indica activación de las vías clásica y alterna respectivamente.

Estos hallazgos sugieren los siguientes mecanismos de activación del C en la GMP tipo I (10):

1) Activación de la vía clásica, vía formación y depósito de complejos inmunes, aun cuando no se han identificado Antígenos específicos.

2) Activación de la vía alterna, por medio de properdin y factor B; y su "asa" de amplificación que utiliza la interacción entre properdin y otras proteínas de esta vía. Se desconoce el mecanismo molecular responsable.

La razón por la cual la fracción tres del complemento en suero, se encuentra persistentemente baja en la mayoría de los casos, se explica por los resultados obtenidos en estudios con C3 radio marcado, que muestran aumento en la degradación y disminución en la síntesis de C3 (12) en la mayoría de los pacientes.

En la GMP tipo II los niveles séricos de C3 son con frecuencia persistentemente bajos, mientras que la concentración sérica de C1Q y de C4 es normal. En el suero de esta variedad de GMP circula un autoanticuerpo del tipo IgG, llamado factor

nefrítico C3 (C3 NeF) (18,19). en un 70% de los pacientes el cual se fija a la convertasa de C3, y favorece su degradación; este factor nefrítico ayuda, además a completar la secuencia de activación entre C5 y C9. Esta acción es similar a la activación del complemento a través de la vía alterna por medio del properdin, sin embargo, el factor nefrítico C3, es una proteína diferente del properdin; inclusive esta inmunoglobulina G no es un factor que depende del riñón ya que puede ser medida en el suero de pacientes posterior a nefrectomía (18).

Parece ser que el factor nefrítico no ocasiona por sí mismo daño renal: pacientes con lipodistrofia parcial, hipocomplementemia, presencia de factor nefrítico y activación de la vía alterna, no padecen GMP (20). Por otra parte se han informado pacientes con GMP tipo II asociada con lipodistrofia parcial hipocomplementemia y presencia de factor nefrítico pero esta asociación parecería ser fortuita (21).

Otra observación que apoya el origen inmunológico de la GMP, se basa en los informes de familias con deficiencia de algunas fracciones del complemento (C3 y C2) que padecen GMP tipo I (22,23,24,25). Se cree que en estas familias, existe predisposición a las infecciones virales y bacterianas a las cuales responden con la formación de anticuerpos; debido a que padecen hipocomplementemia, la depuración de los complejos antígeno-anticuerpo no es adecuada, y esto, probablemente, ocasiona el desarrollo de la glomerulonefritis. Por lo tanto, la deficiencia de C3 puede ser solo un "marcador" y no la causa de

la enfermedad. También se ha informado a través de estudios de inmunogenética (26) la asociación de un antígeno de superficie del linfocito B. en los pacientes con GMP tipo I.

Aun cuando se informan cambios espontáneos en el grado de hematuria, proteinuria y función renal, en ausencia de tratamiento, la GMP evoluciona, en su forma primaria, lenta y progresivamente hacia la insuficiencia renal crónica (IRC) (27), con una sobrevida de la función renal del 40 al 70% a 10 años a partir del inicio del padecimiento y analizado con métodos actuariales (7).

Los datos clínicos e histológicos más sobresalientes de mal pronóstico al establecer el diagnóstico de GMP son: hipertensión arterial (HTA), disminución de la función renal, síndrome nefrótico (SN) y la formación de medias lunas celulares en la biopsia renal (7,10,28,29,30,31,32,33).

En nuestro país, no existen estudios publicados en adultos, que analicen la prevalencia de presentación de la enfermedad en nuestro medio, el por ciento de casos primarios y su asociación con otros padecimientos, sus características histológicas y curso clínico. El propósito de este estudio es el análisis de 38 casos de GMP, diagnosticados en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran" entre 1967 y 1988.

MATERIAL Y METODOS

Se revisó el archivo de registro de biopsias del Departamento de Patología del Instituto, desde mayo de 1967 hasta diciembre de 1966, con el fin de detectar todos los enfermos en que se estableció el diagnóstico de GMP. Se incluyeron todos aquellos pacientes en quienes se realizó este diagnóstico mediante microscopia de luz. Se confirmó el diagnóstico histopatológico por un miembro del Departamento de Patología del Instituto que estaba ciego al cuadro clínico.

El diagnóstico de GMP se realizó en 58 biopsias correspondientes a 48 pacientes; de los cuales se excluyeron diez casos cuyo diagnóstico final fue lupus eritematoso sistémico en tres en uno material histológico insuficiente para diagnóstico. En los pacientes restantes, el diagnóstico se estableció fuera del Instituto en cinco, el sexto caso careció de un expediente clínico completo.

En forma retrospectiva se revisaron los expedientes clínicos de estos 35 pacientes y se recabaron los siguientes datos:

1. Causa del padecimiento: idiopático o secundario.
2. Sexo y edad al momento del diagnóstico.
3. Fecha probable de inicio de la sintomatología y antecedente de infección de vías respiratorias superiores.
4. Manifestaciones clínicas a su ingreso.
5. Exámenes de laboratorio iniciales: a) determinaciones séricas: creatinina, nitrógeno ureico, biometría hemática.

albomina, colesterol y fracción 3 del complemento; b) determinaciones urinarias: análisis general de orina, proteinuria en orina de 24 horas.

6. Tiempo de seguimiento en meses y evolución de la función renal. Se consideraron perdidos aquellos casos con seguimiento menor de un año.

Se establecieron los siguientes criterios para evaluación de la función renal:

Creatinina sérica menor de 2mg/dl. al momento del diagnóstico = función renal en límites normales.

Creatinina sérica mayor o igual de 2 mg/dl. al momento del diagnóstico = insuficiencia renal.

Proteinuria mayor de 3g/24h. en recolección de 24 horas, asociada o no a hipalbuminemia, hipercolesterolemia o edema = SN.

Eritrocituria y proteinuria menor de 1g. y menor que 3 g/24h. en recolección de 24 horas = alteraciones urinarias mínimas.

Tensión arterial diastólica mayor de 95 mm de Hg. en tres ocasiones = HTA.

De acuerdo con los criterios previos, los 38 pacientes se dividieron, al momento de la biopsia, en dos grupos: el grupo I, de 23 pacientes con CrS menor a 2mg/dl.; y el grupo II, de 15 pacientes con CrS igual o mayor a 2 mg/dl.

, Todos los datos se registraron y se archivaron en una computadora Hewlett Packard 150. Se utilizó prueba T de Student para el análisis de datos paramétricos. En los pacientes del Grupo I se graficó la recíproca de la creatinina en relación con años de seguimiento y se realizó prueba de regresión lineal utilizando su pendiente como indicador de la tasa de progresión de la GMF.

RESULTADOS

En estos 21 años (1967-1988), se practicaron en el INNSZ 1187 biopsias renales; de estas 195 (16%) correspondieron a diversas glomerulopatías primarias (Fig 1). Del total de las glomerulopatías primarias, el 27% correspondió a la GMF (Fig 2).

De los 38 casos de GMF, 34 fueron de la forma idiopática y 4 se asociaron a: sepsis abdominal, cirrosis hepática, crioglobulinemia y artritis reumatoide (Fig 3).

Los pacientes se distribuyeron en 20 mujeres y 18 hombres con edad promedio de 27.2 años, aunque el rango de edad fue desde 13 hasta 57 años al momento del diagnóstico (Fig 4).

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico dentro del grupo total de pacientes fueron las siguientes: SN el 77% de los casos (27/35) asociado con hematuria e HTA en más de la mitad de ellos (20/25). 39% (15/36) tuvieron Crf mayor o igual a 2 md/dl, y solo en el 13% de los casos existió antecedente de infección de vías respiratorias superiores. Solo 2 pacientes ingresaron con alteraciones urinarias mínimas, y en 22 de 28 pacientes se encontró CS bajo (Tabla II).

En el grupo I, constituido por 17 mujeres y 6 hombres con edad promedio de 24.4 años, en las manifestaciones clínicas y de laboratorio a su ingreso predominó el SN, presente en 19/21

pacientes (90%), asociado con hematuria e HTA. A este grupo pertenecieron los dos pacientes que ingresaron con alteraciones urinarias inespecíficas. En 14/18 pacientes (78%) se encontró C3 bajo (Tabla III).

Al comparar las características de los grupos I u II (tabla IU): se hizo notorio el predominio del sexo masculino en el grupo II y del femenino en el grupo I. Existió mayor frecuencia de SN y de hematuria en el Grupo I, u de HTA en el Grupo II. En ambos se observó C3 bajo en la misma proporción de pacientes. La edad fue mayor en el grupo II, sin embargo, la evolución a partir de los primeros síntomas hasta el momento del diagnóstico, fue solo ligeramente más larga en los pacientes del grupo II (32.5 vs. 36.5 meses). El seguimiento, a partir del momento del diagnóstico, fue notoriamente mayor en los pacientes del grupo I (67 vs. 38 meses).

Para analizar la sobrevivencia de la función renal del Grupo I se excluyeron 4 pacientes con seguimiento menor de un año. Solo dos pacientes con seguimientos de 47 y 156 meses permanecieron con CrS menor que 2 mg/dl., el resto de los casos (fig.5) evolucionó en forma progresiva hacia la insuficiencia renal, con sobrevivencia de 50% a 30 meses y prácticamente nula a 90 meses.

En la fig.6 se analiza la evolución de la función renal, en base a la medición de la recíproca de la creatinina versus tiempo, como indicador de la tasa de progresión de la GMP (33).

Se analizaron 18 pacientes del grupo I, que mostraron un coeficiente de correlación negativo de 0.927, y un coeficiente de determinación de 0.86. La pendiente promedio fue de -15.7 ± 12.6 .

En la fig. 7 se analiza la evolución final de los 36 pacientes. Se observó que seis pacientes del Grupo I, formado por 23 pacientes, permanecieron con función renal normal, sin embargo, cuatro se perdieron al seguimiento. Los otros 17 progresaron a la insuficiencia renal crónica; en este grupo, siete permanecieron con función renal estable. Los otros diez, junto con los 14 casos del grupo II, es decir 24/38 (65%) de la totalidad de los enfermos llegaron hasta insuficiencia renal crónica terminal. Nueve pacientes se encuentran en tratamiento sustitutivo y siete fallecieron; tres a consecuencia de uremia, uno en relación con sepsis generalizada y tres por cause desconocida. La única paciente del grupo II que recuperó la función renal, y con un seguimiento de 22 años, correspondió a la GMP que se asoció a sepsis abdominal. La Fig.8 muestra la evolución de la función renal de este caso.

La terapéutica "específica" instituida en los 23 pacientes del Grupo I incluyó cinco modalidades:

1. Corticosteroides + agentes citotóxicos (azatioprina o ciclofosfamida) : 4 pacientes.
2. Antiagregantes plaquetarios: 2 pacientes.
3. Anticoagulantes orales: 1 paciente.
4. Corticosteroides: 1 paciente.
5. Sin tratamiento "específico": 15 pacientes.

Es importante mencionar que los esquemas de tratamiento se administraron a dosis y por tiempo variables. Todos los pacientes que permanecieron con función renal normal, no recibieron tratamiento "especifico".

Se realizaron nueve aloinjertos en ocho pacientes. todos. con excepción de uno, de donador vivo emparentado.

El seguimiento post-transplante fue de 79.8 meses.

Se realizó biopsia del injerto en cinco pacientes que presentaron alteraciones de laboratorio. y se documentó recidiva en dos. una asociada a rechazo crónico.

Estos dos pacientes evolucionaron hacia insuficiencia renal crónica terminal; en uno de ellos se llevó a cabo un segundo transplante renal, de cadáver.

Tres pacientes, que representaron el 38% de este grupo, fallecieron uno a consecuencia de hemorragia de tubo digestivo alto, otro con linfoma inmunoblástico de intestino. y al tercero con insuficiencia renal crónica terminal.

La evolución. hallazgos de laboratorio y resultado de la biopsia renal de los pacientes transplantados se describe en la tabla U.

DISCUSION

La GMP es un padecimiento poco común, por lo que son pocos los estudios que cuentan con gran cantidad de pacientes. Se ha informado que ocurre en el 10% de los casos de SN de inicio en la edad adulta (7). En este estudio, de 36 casos, representó el 5% del total de las biopsias renales realizadas en un lapso de 21 años, porcentaje similar al informado por Swainson en 1987 (29), y constituyó el 27% de las glomerulopatías primarias de nuestro Instituto.

El 90% de los casos correspondió a la forma primaria o idiopática, y solo en cuatro pacientes se encontró otro padecimiento (Fig 3), esta asociación con GMP, se encuentra bien informada en la literatura, y no se puede concluir que sea solo fortuita (7,10,34).

La distribución por edad y sexo concuerda con la informada previamente (7,10,13), y en ella se observa un franco predominio durante la segunda y tercera décadas de la vida. En nuestro estudio, la edad promedio al momento del diagnóstico fue 27 años, sin predominio de sexo.

Las características clínicas y de laboratorio, de nuestros pacientes, fueron similares a las que se encuentran en otros estudios. Donadio (31) observó SN en 80%, HTA en 37%, y deterioro en la función renal en 40% de sus casos, al momento de establecer el diagnóstico. Magil encontró, en el 70% de sus pacientes, SN •

hematuria, como manifestación inicial del padecimiento (32).

El inicio de las manifestaciones renales lo precedió una infección de las vías respiratorias altas, particularmente *Streptococcus B hemolyticus*, en un 30 a un 40% de los casos, de acuerdo con Swainson (29) y Barbiano (28). En nuestro estudio, dicho antecedente se encontró en el 13% de los casos; este porcentaje tan bajo se explica por la naturaleza retrospectiva de este trabajo y la ausencia de un interrogatorio y una búsqueda intencionada de este dato.

Como es característico de la GMP, en la mayoría de los casos se encontró C3 bajo, sin que existiera relación con el grado de disfunción renal. Este hallazgo sugiere activación del complemento, y con la presencia de depósitos de los componentes del complemento en el glomérulo, y la detección de complejos inmunes circulantes (35,36) indican que la GMP es una enfermedad mediada por complejos inmunes. Sin embargo no se han identificado antígenos específicos y los mecanismos que participan en la activación del complemento no se han dilucidado con exactitud. Se sabe que existe activación tanto de la vía clásica como de la vía alterna (7), y que algunos pacientes cursan con disminución en la síntesis (17) o aumento en la degradación de C3 (18). Existe un autoanticuerpo del tipo IgG (C3 factor nefrítico), en el suero, en el 70% de los pacientes con GMP (10); este Ig, se fija a la convertasa de C3 (C3bBb) y previene la disminución en la actividad de C3b por su inactivador

(10) lo cual ocasiona mayor degradación de C3 que completa su secuencia de activación hasta C9. Por otra parte estudios de inmunogenética, realizados en pacientes con GMP y sus familiares, sugieren que la deficiencia de C3, es solo un marcador de esta enfermedad.

Al comparar las características de los grupos I y II, se hizo notorio el predominio del sexo masculino en el grupo II y del femenino, en el grupo I, sin embargo, finalmente el 88% de las mujeres del grupo I progresaron hacia insuficiencia renal crónica lo cual concuerda con la literatura en cuanto a que el sexo no influyó en la evolución de esta enfermedad (7, 28, 31).

La menor incidencia de SN en el Grupo II, con respecto al grupo I, se puede explicar, en parte por la disminución en la filtración glomerular, y por consiguiente, por la menor excreción albúmina en orina.

Llama la atención que de la aparición de los primeros síntomas al momento del diagnóstico fue solo ligeramente más larga en el grupo II (36.5 vs. 32.5 meses) lo que puede estar en relación con la subjetividad de las manifestaciones iniciales de este padecimiento.

Casi todos nuestros pacientes progresaron hacia la insuficiencia renal crónica; solo dos de ellos permanecieron con función renal normal, uno con seguimiento de 47 y otro de 156 meses respectivamente; el asociado con sepsis abdominal recuperó

el 100% de la función renal. En otros estudios se ha informado que, aún cuando ocurren remisiones espontáneas, la frecuencia de estas es muy baja: 5-10% (27,28,30,37).

Si bien nuestro estudio concuerda con los publicados respecto a la evolución progresiva de este padecimiento, el análisis de este factor se dificulta en vista de que existe discrepancia entre los diversos autores respecto al evento a partir del cual se inicia el seguimiento (para algunos corresponde al inicio clínico del padecimiento; mientras que para otros, se refiere a la fecha en la que se realizó la biopsia renal) y el que marca el fin del mismo (aparición de insuficiencia renal crónica, o de la muerte); esto tiene como consecuencia sobrevidas muy variables de la función renal; que en nuestro trabajo se acerca, en el 50% de los casos, a 30 meses (2.5 años), a partir del momento del diagnóstico y contrasta con la informada por Donadio (40% a cinco años) (31), Swainson (50% a 10 años) (29) y Cameron, en este último el 73% de sus pacientes evolucionaron a insuficiencia renal crónica en diez años (30). La sobrevida de la función renal de nuestros pacientes es menor, inclusive, que la informada por Magil (50% a 44 meses) (32). Estas diferencias sugieren que probablemente existieron otros factores que aceleraron el deterioro de la función renal, quizá de tipo nutricional, o en relación con el control de la HTA y el SN. Por otra parte, también se puede deber a que cuatro de los pacientes con función renal normal, solo han sido seguidos menos de 12 meses.

En nuestro estudio, el tipo de tratamiento "especifico", no influyó en la evolución de la enfermedad, lo cual concuerda con lo informado por el grupo de Toronto para el estudio de las glomerulonefritis (38), y con otros autores (12,39). Parte de la patogenia de la GMP se ha tratado de explicar al demostrar aumento en el consumo y en la activación plaquetaria. Se sugiere, además que los fármacos del tipo de los anti-inflamatorios no esteroideos al disminuir la reacción inflamatoria glomerular, modifican la hemodinámica y la permeabilidad del capilar glomerular y como consecuencia pueden atenuar la magnitud de la albuminuria de estos pacientes (7). Durante los últimos años, Donadio administró dipyridamole y ácido acetil salicílico, en un estudio controlado, prospectivo y doble ciego, a pacientes con GMP y notó menor grado de progresión hacia la insuficiencia renal en la mayoría de los casos (40). Es necesario que en otros estudios, con mayor número de pacientes y seguimiento de por lo menos diez años se obtengan resultados similares, para aceptar el efecto benéfico de los antiagregantes plaquetarios en el tratamiento de la GMP.

La recurrencia de la GMP en el riñón transplantado es una complicación conocida desde 1964, a partir de los trabajos de Hambrugger (41) y Porter (42). La incidencia de GMP en el injerto, varía en forma considerable, esto se explica en parte, por los diferentes métodos que se utilizan en el estudio de estos pacientes, ya que en la mayoría de los centros de trasplante renal solo se realiza biopsia del injerto cuando existe

albuminuria acompañada por deterioro de la función renal, y casi nunca, de manera sistemática. Se considera que esta recurrencia se presenta, en el 30% de los casos con GMP tipo I, y hasta en el 88% de las biopsias renales cuando la GMP es tipo II; aunque solo en el 24% de los casos existen manifestaciones clínicas. Ambos tipos evolucionan hacia insuficiencia renal crónica aproximadamente en el 10% de los casos (43-44). En nuestro estudio se encontró recurrencia en el 25% de los pacientes trasplantados (2/8), aunque solo a cinco se les realizó biopsia. Los dos pacientes progresaron hacia insuficiencia renal crónica y en uno de ellos la lesión se asoció a rechazo crónico.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

TABLA I CLASIFICACION

I. IDIOPATICA: TIPO I, TIPO II, TIPO III

II. PADECIMIENTOS ASOCIADOS:

**A. ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNES
CRIOGLOBULINEMIA MIXTA, DEFICIENCIA HEREDITARIA
DE FRACCIONES DEL COMPLEMENTO, ARTRITIS REUMATOIDE**

**B. NEOPLASIA
MIELOMA MULTIPLE, ENFERMEDAD DE HODGKIN, LINFOMA
NO HODGKIN, MELANOMA, CA DE PROSTATA Y ESOFAGO**

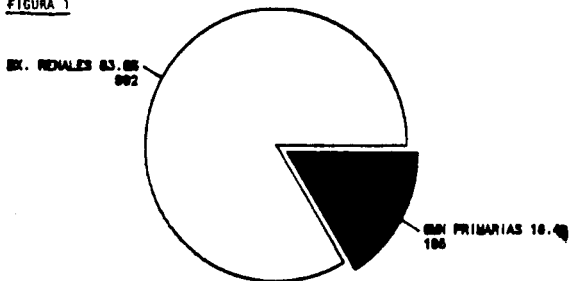
**C. ENFERMEDADES INFECCIOSAS
ABSCESO INTRAABDOMINAL, ENDOCARDITOS BACTERIANA,
MALARIA, ESQUISTOSOMIASIS, FILARIASIS, HANSEM,
EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL, INFECCION AGUDA
POR MYCOPLASMA, CANDIDA**

**D. HEPATOPATIA CRONICA
HEPATITIS CRONICA ACTIVA, HEPATITIS B, HEPATITIS
NO A NO B, DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA,
CIRROSIS**

**E. OTRAS
LIPODISTROFIA PARCIAL, HIPERPLASIA LINFOIDE
ANGIOFOLICULAR, SARCOIDOSIS, SINDROME DE TURNER,
ENFERMEDADES CARDIACAS CONGENITAS CIANOTICAS**

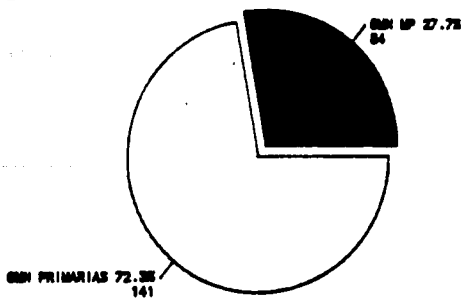
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA EXPERIENCIA EN EL INNSZ

FIGURA 1



TOTAL DE BIOPSIAS RENALES = 1107
1987-1988

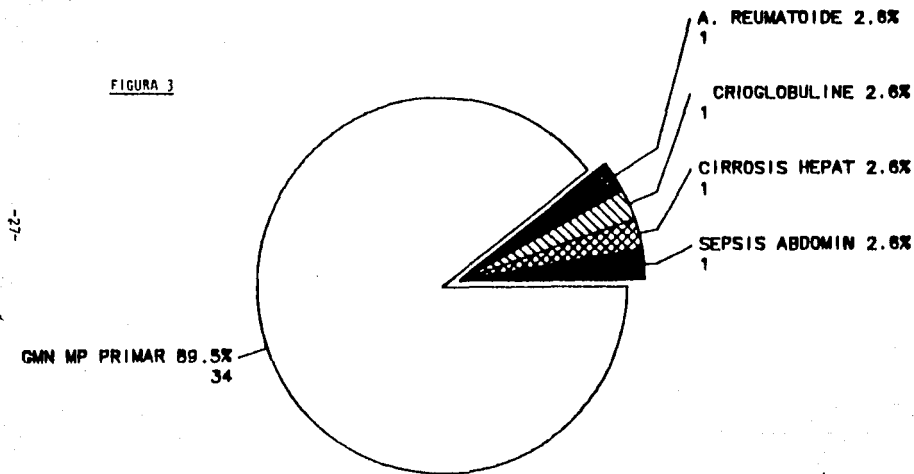
FIGURA 2



TOTAL DE GN PRIMARIAS = 195
1987-1988

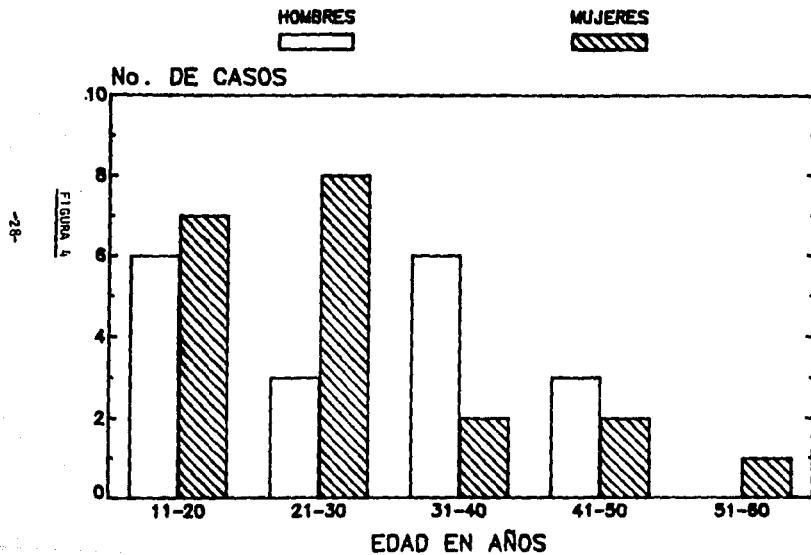
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFRATIVA PADECIMIENTOS ASOCIADOS

FIGURA 3



TOTAL DE PACIENTES = 38

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO



GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

TABLA II MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES

	<u>PACIENTES</u>	<u>PORCENTAJE</u>
ANTEC. INFECC. VIAS RESP.	5/38	13%
SINDROME NEFROTICO	27/35	77%
HEMATURIA	20/36	55%
HIPERTENSION ARTERIAL	20/36	55%
CREATININA SERICA \geq 2mg/dL	15/38	39%
ALTERACIONES URINARIAS INESPECIFICAS	2/38	5%
C3 BAJO	22/28	79%

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

TABLA III MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LAB. DEL GPO. I

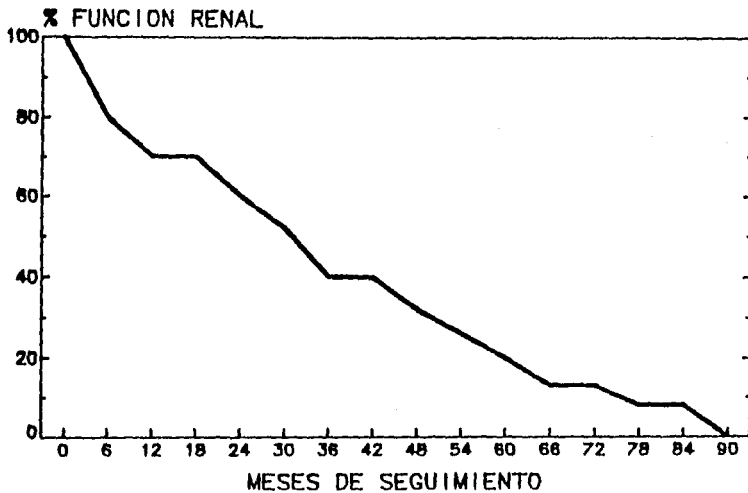
	<u>PACIENTES</u>	<u>PORCENTAJE</u>
SINDROME NEFROTICO	19/21	90%
HEMATURIA	15/22	68%
HIPERTENSION ARTERIAL	12/22	55%
ALT. URINARIAS INESPECIFICAS	2/24	8%
C3 BAJO	14/18	78%

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

TABLA IV **CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS I Y II**

	GRUPO I	GRUPO II
SEXO M/F	6/17	12/3
EDAD (AÑOS)	24.5 + 11.9	32.8 + 10.2
HIPERTENSION ARTERIAL	55%	62%
SINDROME NEFROTICO	90%	57%
HEMATURIA	68%	36%
CS BAJO	78%	80%
EVOL. HASTA EL DX. (MESES)	32.5 + 26.4	36.6 + 27.3
EVOL. HASTA Cr.S. > 2 mg/dL (MESES)	37.9 + 25.3	
SEGUIMIENTO TOTAL (MESES)	67.1 + 50.7	38.8 + 44.6

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA SOBREVIDA DE LA FUNCION RENAL



GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA
EVOLUCION DE LA FUNCION RENAL DEL GRUPO I

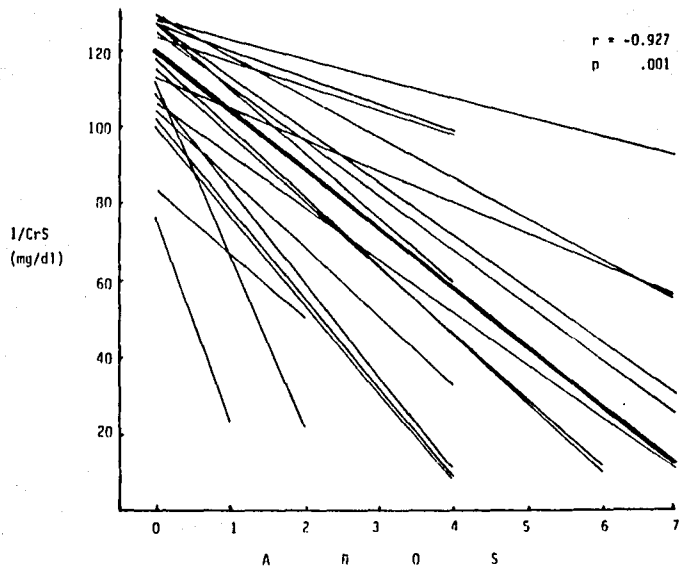


FIGURA 6

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

EVOLUCION FINAL

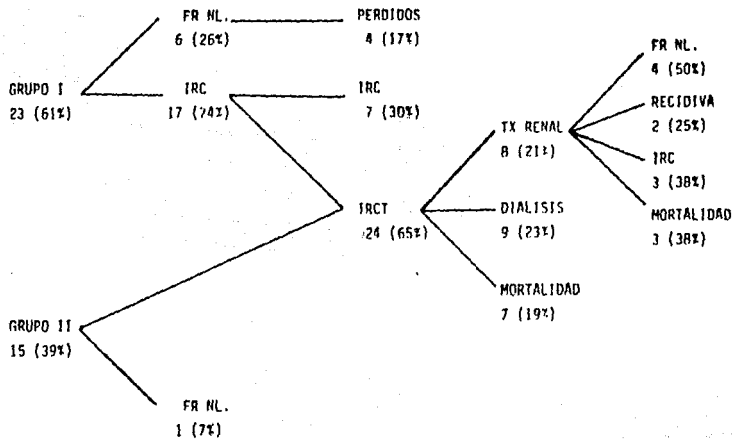


FIGURA 7

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

EVOLUCION DE LA FUNCION RENAL DE
LA GMP ASOCIADA A SEPSIS ABDOMINAL

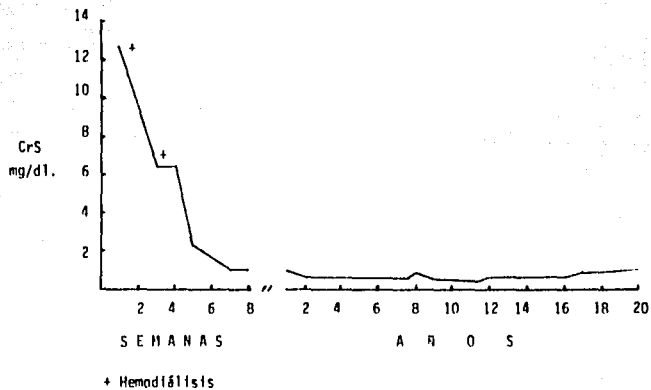


FIGURA 8

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

TABLA V PACIENTES QUE RECIBIERON TRANSPLANTE RENAL

NO.	SEGUIMIENTO EN MESES	FUNCION RENAL	BIOPSIA DEL ALOINJERTO	EVOLUCION
1	82	ALBUMINURIA 3g.	-----	VIVO
2	52	IRC	RECHAZO CRONICO	VIVO
3	37	IRC	GMP	MUERTO
	28	IRC	RECHAZO CRONICO	
4	122	AUM+	LINFOMA	MUERTO
5	18	NORMAL	RECHAZO CELULAR	VIVO
6	156	NORMAL	-----	VIVO
7	83	AUM+	-----	VIVO
8	89	IRC	GMP, RECHAZO CRONICO	MUERTO

+ Alteraciones urinarias inespecíficas.

CONCLUSIONES

1. La GMP representó el 5% del total de biopsias renales y el 27.7% de las glomerulopatías primarias en el INNSZ (Fig. 1 y 2).

2. El 90% de los casos correspondió a la forma primaria (Fig. 3).

3. Predominó en el adulto joven.

4. El cuadro clínico de presentación más frecuente fue el SN asociado con HTA, hematuria u C3 bajo (34% de los pacientes ingresaron con insuficiencia renal).

5. El curso clínico se caracterizó por un deterioro de la función renal que progresó hasta la insuficiencia renal crónica en todos los pacientes, con excepción de tres.

6. En el 50% de los casos que evolucionaron hacia insuficiencia renal crónica la supervivencia de la función renal fue de 30 meses, cifra menor que la informada en la literatura.

7. La enfermedad recurrió en el 25% de los pacientes que recibieron un alotrasplante renal.

BIBLIOGRAFIA

1. West C.D., Mc. Adama A.J., Mc. Conville J.M. y col. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical and pathologic characteristics. J. Pediatr. 67,1089,1965.
2. Addis T.. A case of chronic latent nephritis. J.A.M.A. 85,163,1925
3. Bell E.T. A case of subacute nephritis. Am. J. Pathology 14,691,1938
4. Churg J., Habib R., White R.H.P., Pathology of the nephrotic syndrome in children. Lancet 1,1299,1970.
5. Mandalanakis N., Mendoza N., Piras C. y col. Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine 50,319,1971.
6. Cameron J.S., Glasgow E.F., Ogg C.S. y col. Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia. Br. Med J. 4,7,1970.
7. Schrier R.W., Gottschalk C.W. Diseases of the Kidney, Chapter 66: Membranoproliferative glomerulonephritis 4th. Edition, Little Brown and Co.
8. Mota F., Topics selectos de nefrologia. Capitulo 13: Glomerulonefritis membraproliferativa. 1976.
9. Mota F., Zuniga U.A., Brisano E. y col. Glomerulonefritis membraproliferativa y lobular. Rev. Invest. Clin. 24,4,1972.
10. Tisher C., Brenner B.M. Renal Pathology. Chapter 9: Membranoproliferative glomerulonephritis. 228. 1985.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

11. Habib R., Gubler M.C., Loirat Ch. y col. Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 7,204,1975.
12. Chan M.K., Chan K.W., Chan P.C.K., Adult-onset mesangiocapillary glomerulonephritis: a disease with a poor prognosis. *Q.J. Int. Med.* 58,599,1989.
13. Glassock R.J., Primary Glomerular Diseases. *Seminars in Nephrology* 2,3,214,1982.
14. West C.D., Pathogenesis and approaches to therapy of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 9,1,1976.
15. Bochicchio T. Glomerulonefritis membranoproliferativa. *Seminarios de nefrología INNSZ-INC*, 1988.
16. Ooi Y.M., Vallots E.H., West C.D. Classical complement pathway activation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 9,46,1976.
17. Colten H.R., Levey R.H., Rosen F.S. y col. Decreased synthesis of C3 in membranoproliferative glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.* 52,20A,1973.
18. Schreiber R.D., Gotze O., Muller-Eberhard H.J., Nephritic factor: Its structure and function and its relationship to initiating factor of the alternative pathway. *Scand. J. Immunol.* 5,705,1976.
19. Daha M.R., Van Es L.A., Further evidence for the antibody nature of C3 nephritic factor (C3NeF). *J. Immunol.* 123,755,1979.
20. Sissons J.G.P., West R.J., Fallows J. y col., The complement abnormalities of lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.* 294,461,1976.
21. Peters D.K., Williams D.G., Charlesworth J.A. y col.

Mesangiocapillary nephritis, partial lipodystrophy, and hypocomplementaemia. *Lancet* 2,535,1973.

22. Coleman T.H., Forrietal J., Koseka T. y col. Inherited complement components deficiencies and membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 24,681,1983.

23. Kim Y., Friend P.S., Dresner I.G. y col. Inherited deficiency of the second component of complement (C2) with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am. J. Med.* 62,765,1977.

24. Loirat C., Levy M., Peltier A.P. y col. Deficiency of the second component of complement: its occurrence with membranoproliferative glomerulonephritis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 104,467,1980.

25. Fusaal B.A., Bourke E., Nayel M. y col. Complement deficiency and nephritis: A report of a family. *Lancet* 1,675,1980.

26. Friend P.S., Noreen H.J., Yunis E.J. y col. B-cell alloantigen associated with chronic mesangiocapillary glomerulonephritis. *Lancet* 1,562,1977.

27. West C.D., Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: An approach to management. *Kidney Int.* 29,1077,1986.

28. Barbiano G., Tarantino A., Colasanti G. y col. The prognostic value of some clinical and histological parameters in membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 19,250,1977.

29. Swainson C.P., Robson J.S., Thompson D. y col. Mesangiocapillary glomerulonephritis: A long-term study of 40 cases. *J. Pathology* 141,449,1983.

30. Cameron J.S., Turner D.R., Heaton J. y col. Idiopathic

- mesangiocapillary glomerulonephritis. Am. J. Med. 74:175. 1983
31. Donadio J.U., Slack T.K., Holley K.E. u col. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Mayo Clin. Proc. 54:141, 1979.
32. Meziel A.R., Price J.D.F., Rover G. u col. Membranoproliferative glomerulonephritis type 1: comparison of natural history in children and adults. Clin. Nephrol. 11:5.239, 1979.
33. Mitch W.E., Malzer M., Ruffington G.A. u col. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. Lancet 2:1376. 1978.
34. Massry S.G., Glassock R.J. Textbook of nephrology Chapter 44. Part 7: Membranoproliferative glomerulonephritis. 3rd Edit. 644. 1989.
35. Davis C.A., Harder H., West C.D. Circulating immune complexes in membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int. 20:278, 1981.
36. Puseel R.A., Lockwood C.M., Scott D.H. u col. Value of immune complex assays in diagnosis and management. Lancet 2:359. 1978.
37. Tazuchi T., Rohle A.. Evaluation of change with time of glomerular morphology in membranoproliferative glomerulonephritis: a serial biopsy study of 33 cases. C) Nephrol. 31:6.287. 1989.
38. Catra D.C., Cardella C.J., Roacco J.M. u col. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int. 27:436. 1985.

39. Report of the international study of kidney disease in children. Alternate day steroid therapy in membranoproliferative glomerulonephritis: A randomised controlled clinical trial. *Kidney Int.* 21,150,1982.
40. Donadio J.U.Jr., Anderson C.F., Mitchell J.C.III, y col. Membranoproliferative glomerulonephritis: A prospective clinical trial of platelet inhibitor therapy. *N. Engl. J. Med.* 30,1421,1984.
41. Hamburger J., Croasner J., Dormone J.. Observations in patients with a well tolerated homotransplanted kidney. Possibility of a new secondary disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 120,558,1964.
42. Porter K.A., Andrea G.A., Colder M.W. y col., Human renal transplant. *Lab. Invest.* 18,159,1968.
43. McLean R.H., Geiger H., Burke B., y col. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis following kidney transplantation. *Am. J. Med.* 60,60,1976.
44. Cameron J.S.. Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 34,237,1982.