

Hospital Pediátrico Docente Centro Habana

Glomerulopatía mesangiopática no sistémica: aspectos clínicos e histológicos

Dra. Ana Guillén Dosal,¹ Dr. José Florín Yrabién,² Dra. Nancy Cazorla Artiles,³ Dra. Mercedes Morell Contreras,⁴ Dra. Greta Seoane Iglesias,⁵ Dra. Clara Zayda Álvarez Arias⁶ y Dra. María del Carmen Benítez⁷

RESUMEN

La glomerulopatía mesangiopática no sistémica, caracterizada por patrones histopatológicos y clínicos de glomerulopatía primaria, pero con depósitos múltiples de inmunocomplejos por inmunofluorescencia, ha sido objeto de gran controversia en la práctica nefrológica. Para nuestro estudio, revisamos 760 biopsias renales realizadas a pacientes pediátricos en un período de 15 años. Se diagnosticó esta enfermedad en 14 de ellas (2,5 %). En nuestros resultados no hubo predominio de ningún sexo. En la mayoría de los casos, la enfermedad comenzó en edades comprendidas entre 1 y 5 años, lo que representa el 78,5 % del total de pacientes. La forma de presentación clínica más frecuente fue el síndrome nefrótico (64,2 %). Histológicamente el patrón más frecuente fue la proliferación mesangial con depósitos múltiples de inmunocomplejos (IgA; IgG; IgM; C3, C1q) de localización mesangial por inmunofluorescencia. Durante el seguimiento no hubo deterioro de la función renal de ninguno de nuestros pacientes y aquellos que padecían de síndrome nefrótico respondieron a la terapéutica combinada de prednisona y ciclofosfamida. Ningún caso presentó evidencias clínico-humorales de enfermedad sistémica en un período de observación entre 1 y 13 años.

Palabras clave: Glomerulopatía mesangiopática no sistémica, *full house*.

Las glomerulopatías crónicas son un grupo de enfermedades en las cuales el glomérulo está predominantemente implicado en el proceso inflamatorio. Estas frecuentemente conducen a la destrucción glomerular y son escenario final de la enfermedad renal, por lo cual muestran un panorama con expresión clínica diversa, con un curso propio a menudo asintomático por largos períodos.¹

En la mayoría de los casos la causa de la lesión inicial es desconocida, sin embargo la lista de infecciones y otras enfermedades que pueden producir estas lesiones aumenta cada día.² Algunas infecciones por virus son las hepatitis B y C, el citomegalovirus y el virus de la inmunodeficiencia humana. Entre las infecciones bacterianas se encuentran las producidas

por estreptococos, estafilococos (presentes en amigdalitis, endocarditis, infecciones por derivaciones ventrículo-atriales o peritoneales, abscesos viscerales), etc. También pueden originarlas las infecciones por protozoos, por ejemplo, la malaria, la esquistosomiasis y las producidas por micoplasmas.³

Entre las enfermedades autoinmunitarias las más conocidas son el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la granulomatosis de Wegener, la poliarteritis nudosa y la púrpura de Schönlein-Henoch.⁴

Otras causas son la nefropatía postrasplante de médula ósea, la glomerulonefritis de Novo del trasplante y las enfermedades mielolinfoproliferativas, como los linfomas, las leucemias y el mieloma.⁵

A partir de la etiología conviene distinguir las glomerulonefritis primarias de las que resultan como parte de una enfermedad generalizada o sistémica, llamadas glomerulopatías secundarias. En ningún caso la identificación de la causa permite establecer un pronóstico.⁶

El cuadro clínico de comienzo se caracteriza por proteinuria de diferentes rangos o hematuria, la cual puede ser persistente, acompañada de edemas, hipertensión arterial o insuficiencia renal. En otras ocasiones, las posibles manifestaciones pueden ser anormalidades menores del sedimento urinario, que se descubren en controles analíticos rutinarios.⁷

Durante la evolución, en algún momento, la gran mayoría de los pacientes presentan síndrome nefrótico, el cual puede ser persistente en la mitad de los casos. La hematuria es casi constante, aunque la de tipo macroscópico suele predominar solo en los primeros momentos. En las etapas finales este síndrome se acompaña de una serie compleja de trastornos bioquímicos y metabólicos que llevan al paciente al estado urémico y en no pocas ocasiones, a la muerte. La evolución hacia la insuficiencia renal terminal puede demorar varios decenios.⁸

A partir de estos elementos se pueden encontrar diversas combinaciones de trastornos que integran cierto número de síndromes, además de la insuficiencia renal. Los principales síndromes de la patología glomerular son el nefrótico, el nefrítico agudo, el de glomerulonefritis rápidamente progresiva, la proteinuria, la hematuria y la hematuria macroscópica recurrente.⁹

Las glomerulonefritis mesangiales comprenden un grupo heterogéneo de nefropatías glomerulares, cuyo denominador común es el aumento del área mesangial. En el estudio con microscopio óptico se aprecia un incremento de la matriz, así como hiper celularidad mesangial. Estas alteraciones pueden afectar a todo el ovillo glomerular, pero muy frecuentemente tienen una distribución segmentaria o pueden asentarse en algunos glomérulos y originar una lesión focal. La membrana basal suele permanecer indemne y no hay proliferación endocapilar ni extracapilar.

Las alteraciones descritas son el sustrato morfológico de muchas glomerulonefritis, tanto primarias como en el seno de enfermedades sistémicas. El estudio complementario con

inmunofluorescencia y el conocimiento del cuadro clínico ayuda a la clasificación correcta. Así, se han descrito glomerulonefritis mesangiales en el contexto del lupus eritematoso sistémico, la vasculitis y la endocarditis infecciosas. Pueden ser el resultado de glomerulonefritis postinfecciosas, donde predominan depósitos de C3 e IgG. Pueden asociarse al síndrome nefrótico idiopático infantil, donde se han descrito depósitos difusos de IgM. En otras variedades idiopáticas se han encontrado depósitos de IgG, C3, IgM, e incluso inmunofluorescencia negativa, cuya manifestación clínica no sobrepasa las anomalías urinarias menores (proteinuria y microhematuria), sin hipertensión ni evolución hacia la insuficiencia renal.

La glomerulonefritis mesangial más frecuente es la producida por depósitos de IgA.¹⁰ Se trata de una enfermedad caracterizada por patrones histopatológicos y clínicos de glomerulopatía primaria con depósitos múltiples de inmunocomplejos de localización mesangial, por inmunofluorescencia directa. Histológicamente muchas de estas alteraciones son similares a las encontradas en la nefritis lúpica y en la nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch. Si bien estas alteraciones no están consideradas como una entidad específica, existen criterios patológicos que la identifican y la diferencian de las glomerulopatías anteriormente mencionadas.¹¹

La glomerulonefritis mesangiopática no sistémica ha sido objeto de gran controversia desde su descripción en 1982. Es por esta razón que en nuestro trabajo nos trazamos entre otros objetivos el de profundizar en el conocimiento de los aspectos clínicos e histológicos de esta glomerulopatía de depósitos múltiples de inmunocomplejos o *full house*. Específicamente, nos proponemos conocer la incidencia de la glomerulopatía *full house* dentro de las glomerulopatías primarias en nuestro medio; determinar la frecuencia de presentación de la enfermedad en cuanto a sexo y edad; identificar las formas clínicas de expresión y los patrones histológicos más frecuentes; correlacionar el patrón histológico con la forma clínica de presentación; precisar la relación de la glomerulopatía *full house* con el lupus eritematoso sistémico y evaluar el funcionalismo renal y la respuesta a la terapéutica empleada.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en el Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana, en un período de 15 años, etapa en la que se practicaron un total de 760 biopsias renales. Del libro de registro de biopsias renales realizadas se obtuvo la información sobre un total de 539 biopsias, 14 de las cuales correspondían al diagnóstico de glomerulopatía mesangiopática no sistémica o *full house*.

Dividimos los cilindros renales en 3 fragmentos, a los cuales se le realizaron los estudios convencionales: microscopia óptica, inmunofluorescencia directa con aplicación de los antisueros IgA, IgM, IgG, C3, C1q, fibrina-fibrinogeno y albúmina.

De las historias clínicas se obtuvo la información para el análisis de las diferentes variables: la edad al inicio de la enfermedad, el sexo y la forma clínica inicial de presentación, la evaluación de la función renal, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Las pruebas de laboratorio realizadas fueron: hemoquímica, estudio de la función renal, recuento de Addis y proteinuria de 24 horas. Además, se realizaron estudios inmunológicos como anticuerpos antinucleares (AAN), anti-DNA de doble cadena, C3, CH50 y cuantificación de inmunoglobulina.

Los pacientes fueron evaluados según los criterios clínicos humorales de la Asociación de Reumatología Americana para descartar un posible lupus eritematoso sistémico (LES), púrpura de Shönlein Henoch u otras enfermedades sistémicas que evolucionan con toma renal. El seguimiento clínico y serológico se realizó entre 1 y 13 años, con una media de 7,3 años.

El procesamiento de la información se realizó mediante programas computadorizados para el manejo de bases de datos y el cálculo de indicadores, como *Excel* de *Windows*. La información se presentó resumida en forma de gráficos. Para cada una de las categorías de variables se calculó la frecuencia absoluta y relativa (porcentaje).

RESULTADOS

Se revisaron las biopsias renales realizadas en el Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico de Centro Habana en el período comprendido entre 1988 y 2003. En esta etapa se realizaron 760 biopsias renales, 94 (12,3 %) de las cuales fueron diagnosticadas como glomerulopatías secundarias y 539 (70,9 %), como glomerulopatías primarias. De estas últimas, 14 (2,5 %) eran glomerulopatías primarias con depósitos múltiples de inmunocomplejos o *full house* (fig. 1).

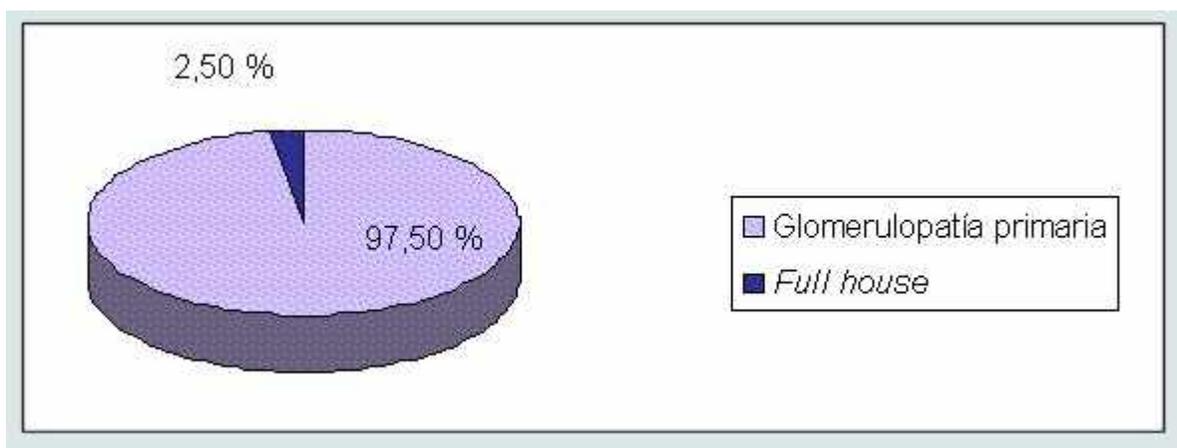


Figura 1. Proporción de glomerulopatías primarias y glomerulopatía a *full house*.

Fuente: Libro de registro de biopsias renales.

No hubo predominio de ningún sexo entre los 14 pacientes diagnosticados de glomerulopatía a primaria con depósitos múltiples de inmunocomplejos —7 pacientes eran

del sexo femenino y 7 del masculino. La edad al comienzo de la enfermedad estuvo comprendida entre el año y los 12 años, con una media de 4,2 años. Llama la atención, como se puede observar en la figura 2, que el grupo de edad de presentación más frecuente fue el de 1 a 5 años (11 casos, 78,5 %).

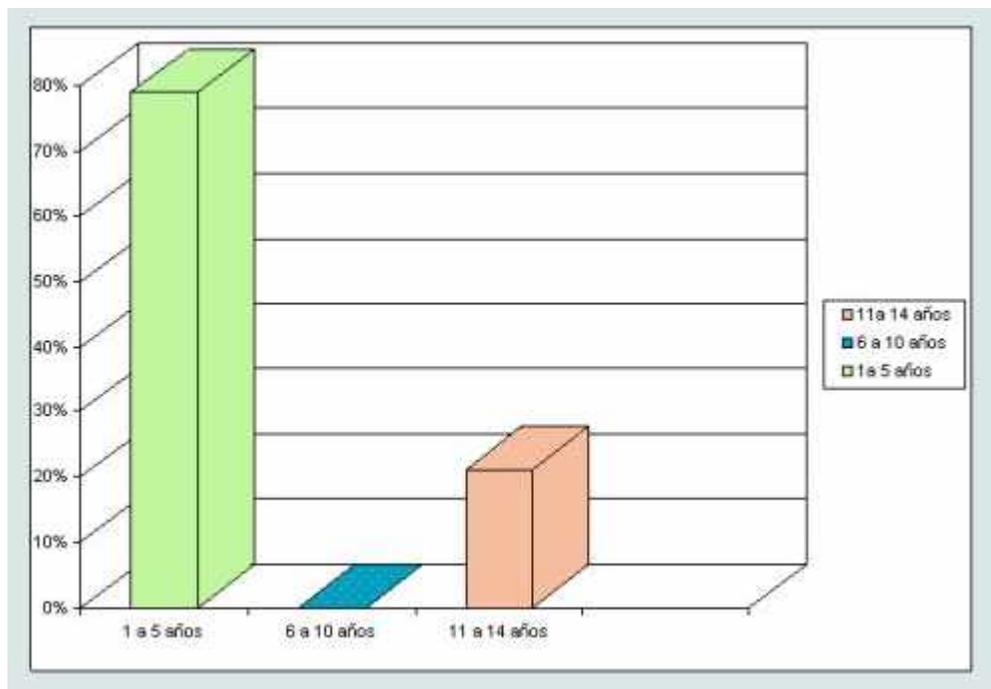


Figura 2. Edad de presentación de la enfermedad.

Fuente: Base de datos e historias clínicas.

La forma clínica de presentación más frecuente al inicio de la enfermedad fue el síndrome nefrótico (9 pacientes, 64,2 %), 8 (88,8 %) de los cuales eran corticodependiente o recaedor frecuente y 1 caso, corticorresistente. Las otras formas de presentación en orden de frecuencia fueron el síndrome nefrítico agudo (2 casos, 14,2 %) y 2 (14,2 %) de hematuria macroscópica recurrente.

El patrón histológico más frecuente desde el punto de vista de la microscopia óptica fue la glomerulonefritis proliferativa mesangial (10 pacientes, 71,4 %), seguido por alteraciones glomerulares mínimas (4 pacientes, 28,5 %).

En la figura 3 se establece la correlación clínico-histológica, donde podemos apreciar una correspondencia entre los patrones de proliferación mesangial y las alteraciones glomerulares mínimas, con el predominio del síndrome nefrótico como expresión clínica y en 2 casos, el síndrome nefrítico agudo.

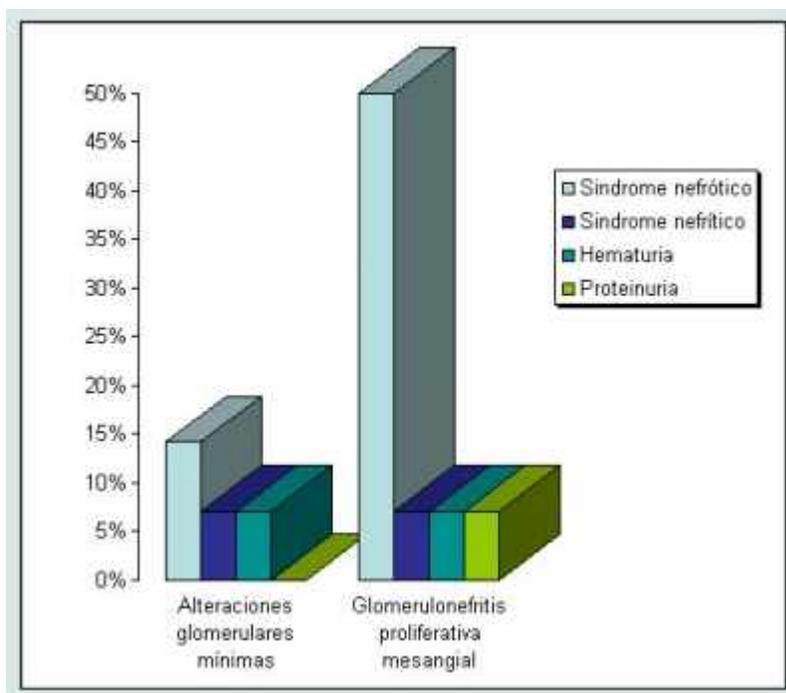


Figura 3. Correlación clínico-histológica.
Fuente: Bases de datos e historias clínicas.

La respuesta al tratamiento de los pacientes cuya manifestación clínica fue el síndrome nefrótico se comportó de la forma siguiente: 9 casos (64,2 %) recayeron con frecuencia y resultaron corticodependientes y respondieron evolutivamente a la combinación de esteroides a bajas dosis y ciclofosfamida. Un paciente clasificado se mostró corticorresistente y también respondió a dicha terapéutica.

El tiempo de seguimiento de nuestra casuística estuvo comprendido entre 1 a 13 años, con una media de 7,3 años. Desde los puntos de vista clínico, serológico e inmunológico, no se desarrolló ninguna enfermedad sistémica. Se destaca que durante el tiempo de seguimiento de nuestra serie la función renal se mantuvo normal en el 100 % de los casos.

DISCUSIÓN

Las glomerulopatías mesangiopáticas no sistémicas, caracterizadas por patrones histopatológicos y clínicos de glomerulopatías primarias pero con depósitos múltiples de inmunocomplejos por inmunofluorescencia, han sido objeto de gran controversia en la práctica nefrológica desde su descripción en 1982.¹¹

En nuestro estudio se revisaron 539 biopsias identificadas como glomerulopatías primarias, de las cuales 14 correspondieron a glomerulopatía primaria con depósitos múltiples de inmunocomplejos o *full house* (2,5 %). En la literatura médica sobre enfermedades glomerulares crónicas no encontramos información sobre la frecuencia con que se presenta la glomerulopatía a *full house*.⁴

En relación al sexo, en los trabajos que revisamos hubo predominio del sexo femenino, aunque están referidos al adulto.¹² En cuanto a las edades pediátricas y el sexo, la muestra en la literatura consultada en realidad no es representativa, ya que el número de pacientes es escaso.¹³

En nuestra casuística hubo un predominio franco de la presentación en edades entre 1 y 5 años (78,5 %). Otras glomerulopatías crónicas primarias presentes en la infancia, como la nefropatía IgA, ocurren en edades más tardías, fundamentalmente próximas a la adolescencia o en plena adolescencia.¹⁴ Este es también el caso de la nefritis lúpica, cuya presentación más frecuente según los reportes que hemos confrontados es en la adolescencia.^{15,16}

Se destaca que la forma clínica más frecuente al inicio de la enfermedad fue el síndrome nefrótico, con pacientes que recayeron frecuentemente (corticodependientes). Sin embargo, *E. Jones* y *A. Magil* informaron en un estudio realizado en adultos que la forma más frecuente de presentación era la hematuria macroscópica recurrente. Solo 2 pacientes presentaron síndrome nefrótico.¹³ *J. Uriona* y *S. Hidalgo* reportaron 2 pacientes de 15 y 12 años con síndrome nefrótico y hematuria macroscópica recurrente respectivamente.¹⁷

En nuestro estudio el patrón histológico más frecuente fue la proliferación mesangial, seguida de las alteraciones glomerulares menores. Otros trabajos referidos a edades pediátricas reportan igualmente el predominio del patrón proliferativo mesangial.¹⁸ En contraposición a estos hallazgos, en estudios realizados en pacientes adultos demostraron que el patrón más frecuente era la membrana proliferativa.¹⁹

En cuanto a la correlación clínico histológica hubo una correspondencia entre el patrón proliferativo mesangial y la alteración glomerular mínima con la expresión clínica de síndrome nefrótico que predominó en nuestros casos. Esta forma clínica de expresión es también la más frecuente en otras glomerulopatías primarias en el niño, como por ejemplo la glomerulosclerosis segmentaria y focal, la glomerulopatía IgM, etc.

Algunos trabajos informan que los pacientes con el diagnóstico de glomerulopatía *full house* no desarrollan enfermedad sistémica durante el tiempo que fueron seguidos.²⁰ Sin embargo, otros autores son del criterio de que la glomerulopatía *full house* en el niño pudiera ser el primer síntoma del LES y de que la aparición de otros síntomas clínicos y biológicos pudiera ocurrir varios años después. Las manifestaciones renales pueden estar presentes en el diagnóstico de LES en el 75 % de los casos, sin embargo no es habitual que constituyan el motivo de la consulta inicial.⁹ En el caso nuestro ningún paciente desarrolló enfermedad sistémica alguna durante el tiempo de seguimiento, que fue de 7,3 años como promedio.

En relación a la función renal, la mayoría de los autores ponen en evidencia que no se produjo un deterioro progresivo en el periodo de tiempo de observación,²¹ aunque esto está íntimamente relacionado con el patrón histológico y la respuesta al tratamiento inmunosupresor o la ausencia de esta en el caso de los pacientes con síndrome nefrótico. En nuestra serie durante el seguimiento de nuestros pacientes la función renal se mantuvo normal y ningún paciente desarrolló una insuficiencia renal crónica.

Por último, como se destaca en la figura 3, la gran mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico se comportaron como corticodependientes o recaedores frecuentes, motivo por lo cual se decidió la utilización de ciclofosfamida unida a dosis bajas de esteroides. Todos respondieron al tratamiento y solo 1 caso se comportó como corticorresistente, quien más tarde tuvo una respuesta positiva ante la combinación de ciclofosfamida y esteroides.

Podemos concluir que la incidencia de la glomerulopatía *full house* en nuestro estudio fue baja. No hubo predominios en cuanto al sexo. La mayoría de los pacientes tenían menos de 5 años al comienzo de la enfermedad.

La forma clínica más frecuente de presentación de la enfermedad fue el síndrome nefrótico. El patrón histológico que predominó fue la proliferación mesangial, seguido de las alteraciones glomerulares mínimas y este coincidió en la mayoría de los casos con el síndrome nefrótico.

Durante el seguimiento ningún paciente desarrolló enfermedad sistémica, en especial el lupus eritematoso sistémico. Ningún caso presentó deterioro de la función renal. Los pacientes con síndrome nefrótico respondieron a la combinación de ciclofosfamida y esteroides a dosis bajas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kashtan C, Fish A. Basement membrane and cellular components of the nephron. In: Massry S, Glassock R (eds). Textbook of Nephrology. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. pp. 34-40.
2. Hoy WE, Magil A. Mesangial proliferative glomerulonephritis in southwestern American Indians. Am J Kidney Dis. 1993 May; 21 (5): 486-96.
3. De Smet A, Kuypers D. Full House positive immunohistochemical membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with portosystemic shunt. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 2258-62.
4. Málaga Guerrero S, Antón Gomero M, Fernández García N. Glomerulonefritis en las enfermedades sistémicas. En: Nefrología Pediátrica. Madrid: Aula Médica; 2000. pp. 185-96.
5. Korbet SM, Schwartz M, Rosenberg B. Immunotactoid glomerulopathy. Medicine (Baltimore). 1995; 64:228-43.
6. Glassock RJ. Highlights and trends: IgA symposium. Contrib Nephrol. 1995, 111: 201-8.
7. Brenner & Rector's. The kidney. 5ta ed. Cap. 30. Primary Glomerular Diseases: Chronic Glomerulonephritis. Pathology and Immunopathology. EUA: W.B. Saunders Company; 1998. 230-340
8. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP and the Mayo Collaborative Group. Clinical and histopathologic associations with impaired renal function in IgA nephropathy. Clin Nephrol. 1994; 41:65-71.
9. Striker GE, Striker LJ. Biology of disease. Glomerular cell culture. Lab Invest. 1985; 53:122.

10. Hernando L, Egidio J. Glomerulonefritis mesangiales. Tratado de nefrología. Barcelona: Salvat; 1990. pp. 737 – 51.
11. Benitez.Maria C. Glomerulopatía Mesangiopática no sistémica con depósitos múltiples de inmunocomplejos. II Congreso virtual de Anatomía Patológica. 2003 Agosto. Ciudad de La Habana , Cuba, Póster electrónico No. 044.
12. Sally E. Glomerular Diseases if Full House pattern. [En línea] 2003; Disponible en: www.musc.edu/pathology/teaching/HO2003/glomerular.pdf
13. Jones E, Magil A. Nonsystemic Mesangiopahitic Glomerulonephritis with Full House. Am Clin Path. 1982;78:29-34.
14. Donadio JV, Grande JP. Immunoglobulin A Nephropathy: A Clinical Perspective. Am J Soc Nephrol. 1997; 8(8): 1324 – 32.
15. Austin HA, Boumpas D. High risk features of lupus nephritis. Importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. Nephrol Dial Trasplant.1995; 10:1620-8.
16. Espinosa D, Florin J, Benítez Maria C. Correlación Clínico Histológica de la Nefritis Lúpica. Rev Cubana Pediatr. 2002; 71(2): 111-19.
17. Uriona J. Hidalgo S. Nefropatía Full House LES. Revista de nefrología pediátrica. Argentina. 2003,3(2): 10-18.
18. Pinn E. Chronic Glomerulonephopathy. Kidney Review. 2003; 42:44-52.
19. Narva AS. The spectrum of kidney disease in American Indians. Kidney Int Suppl. 2003 Feb; (83):S3-7.
20. Miura M, Tomino Y. IgA Nephropathyc with Full House. IF. Am Clin Pathol. 1983; 79 (2): 273.
21. Clarkson P, Cameron JS.: Disturbances of renal function in burned patients. Proc R Soc Med. 2000; 62:49.

Recibido: 6 de septiembre de 2005. Aprobado: 18 de octubre de 2005.

Dra. Ana Guillén Dosal. Calle Morales s/n, entre Benjumeda y Desague, Centro Habana. Ciudad de La Habana.

Correo electrónico: ana.guillen@infomed.sld.cu

¹Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Instructor.

²Especialista de I Grado en Nefrología. Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar de Pediatría.

³Especialista de I Grado en Pediatría.

⁵Especialista de I Grado en Nefrología.

⁶Especialista de II Grado en Pediatría. Profesora Auxiliar en Pediatría.

⁷Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar.