

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 12:
NEFROLOGÍA

Tema 12.8:
ENFERMEDADES GLOMERULARES

Dr. Fernando Gonzalez Fuenzalida



ENFERMEDADES GLOMERULARES

DR. FERNANDO GONZALEZ FUENZALIDA
FACULTAD DE MEDICINA SEDE ORIENTE

Para entender las enfermedades glomerulares, es práctico recordar su estructura histológica. El glomérulo es un ovillo de capilares arteriales, derivados de la arteriola aferente y que confluyen para conformar la arteriola eferente, que se mantiene en esta distribución espacial gracias al soporte central del mesangio que, a su vez, está conformado por células y matriz mesangial. Las paredes periféricas de los capilares están constituidas por células endoteliales fenestradas, por ende, poseedoras de una alta permeabilidad hidráulica, y una membrana basal que las separa de las células podocitarias, que morfológicamente se asemejan a un “calamar” con múltiples prolongaciones (podocitos) que se subdividen para generar una enormidad de estructuras de aspecto de pequeños pies (pedicelios) que descansan sobre la membrana basal (Figura 1). El conjunto de endotelio, membrana basal y pedicelios conforman la barrera de filtración.

Funcionalmente, la sangre que ingresa a los capilares es filtrada a través de la barrera de filtración, la cual es selectiva en el sentido que su permeabilidad permite el paso de agua, iones y moléculas “pequeñas” (<10.000 daltons). Los solutos de peso molecular mayor, aunque atraviesen el capilar fenestrado, no llegan al espacio de Bowman porque son retenidos por el complejo membrana basal y pedicelios.

Con lo anterior en mente, es fácil entender que las enfermedades glomerulares, según la estructura que se afecte, se caracterizarán por:

- ✓ Alteración en la selectividad de la barrera de filtración y aparición en el filtrado glomerular y, muy probablemente también en la orina, de albúmina, otras proteínas de >10.000 daltons, lipoproteínas y lípidos.
- ✓ Hematuria glomerular: Si se producen pequeñas soluciones de continuidad en la barrera de filtración, aparecerán eritrocitos en el espacio de Bowman, los que llegarán a la orina como glóbulos rojos dismórficos (acantocitos) o como cilindros eritrocitarios, si es que quedan atrapados en la proteína de Tamm-Horsfall, que se secreta en la porción gruesa del asa de Henle.

La patogenia de las enfermedades glomerulares obedece a los siguientes mecanismos de daño:

1. Daño inflamatorio de origen inmune:
 - 1.1. El depósito de autoanticuerpos sobre antígenos glomerulares, el depósito de anticuerpos anti- antígenos foráneos que reaccionan en forma cruzada con antígenos glomerulares o el depósito de complejos inmunes por debajo de la membrana basal glomerular, es decir,

reacciones de hipersensibilidad tipos 2 y 3, ocasionarán la activación del sistema del Complemento y, por ende, complejo de ataque de membrana C5-9, que dañará tanto la pared capilar como la barrera de filtración; además de sustancias vasoactivas, como C3a, C5a y activación del sistema renina-angiotensina local que producirán reducción de la filtración glomerular y C3b y C5b que atraerán polimorfocitos.

- 1.2. Si la formación o el depósito de complejos inmunes ocurre en la pared capilar, ocurrirá hematuria glomerular con eritrocitos dismórficos y/o cilindros hemáticos, proteinuria y reducción de la velocidad de filtración glomerular. Además, al reducirse el volumen de filtrado, manteniéndose indemnes las funciones tubulares, la reabsorción tubular será proporcionalmente mayor a lo habitual y muy poco de este fluido arribará al túbulo distal, lo que será detectado por el aparato yuxtaglomerular. Éste secretará renina-angiotensina y se producirá más vasoconstricción de la arteriola aferente y mayor reabsorción de sodio en túbulos proximal y de Henle, favoreciendo la expansión del volumen extracelular (VEC) y la generación de hipertensión arterial y edema.
 - 1.3. Si la formación o el depósito de complejos inmunes ocurre en el mesangio, las alteraciones descritas en el punto precedente son cualitativamente similares, pero de mucho menor intensidad. Las consecuencias fisiológicas en el riñón serán menos marcadas, pero también se podrá observar hematuria glomerular y proteinuria, aunque la velocidad de filtración glomerular (VFG) generalmente se conserva.
2. Daño no inflamatorio:
- 2.1. La acción tóxica de alguna citoquina puede dañar directamente los podocitos. Éstos, reducen el número de sus prolongaciones tipo “brazos” y/o pedicelos de tal forma que la superficie total de membranas plasmáticas de los podocitos que rodean los capilares glomerulares cae drásticamente y, por tanto, disminuye la eficacia de la barrera de filtración, trayendo como consecuencia la pérdida de su selectividad y el comienzo de proteinuria masiva acompañada de una pléyade de otras moléculas de índole proteico de > 10.000 daltons de peso molecular, por ejemplo, proteínas ligantes de hormonas, inmunoglobulinas, anticoagulantes (proteínas C y S, antitrombina III), lipoproteínas, etc.
 - 2.2. La formación y/o depósito de complejos inmunes por fuera de la membrana basal glomerular generará mucha menor activación del Complemento, por lo que serán poco aparentes las manifestaciones inflamatorias intraglomerulares. No obstante lo anterior, el complejo de ataque de membrana C5-9 sí dañará secundariamente al podocito y replicará lo descrito en el punto precedente.
 - 2.3. El daño podocitario ocasionará proteinuria masiva, principalmente a expensas de albúmina. La hipoalbuminemia resultante, en la medida que implica reducción de la presión oncótica intravascular, determinará una contracción del volumen circulante efectivo y, por ende, la activación del eje renina-angiotensina y la reabsorción exagerada de

sodio por los túbulos proximal y de Henle que expandirán el VEC generando edema.

3. Daño Glomerular por Infiltración o Anormalidades de Proteínas Estructurales:
 - 3.1. Existe un importante flujo intrarrenal de macromoléculas, la mayoría de origen proteico, posiblemente debido al alto flujo sanguíneo renal y a que ellas, una vez que atraviesan el endotelio fenestrado y quedar “atrapadas” debajo de las membranas basales glomerulares, deben ser transportadas hacia el centro del ovillo glomerular, es decir, hacia el mesangio, donde son catalizadas o, de una u otra forma, devueltas a la circulación general. Si la estructura molecular de estas proteínas es patológica, es posible que ese tráfico se interrumpa y las proteínas se acopien y generen alteraciones funcionales, que comenzarán con disfunción mesangial y proteinuria y continuarán con reducción de la VFG.
 - 3.2. El mecanismo recién descrito implica proteínas anormales “viajeras”. Sin embargo, algo similar puede acontecer con la alteración estructural y funcional “in situ” de proteínas que habitualmente se encuentran en el glomérulo, ya sea en el capilar y/o en el mesangio. En este caso, estas proteínas “modificadas” también producirán proteinuria progresiva y reducción de la VFG.
 - 3.3. Como se ha mencionado antes, la membrana basal glomerular juega un rol fundamental en la estructura y función de la barrera de filtración, de tal forma que es fácil de entender que el colágeno tipo IV, que forma parte obligada de las membranas basales, será un elemento crítico en ella y que sus mutaciones producirán hematuria glomerular, pero no proteinuria, dado la indemnidad de los podocitos.
4. Daño microvascular intraglomerular:
 - 4.1. La activación de la hemostasia en capilares intraglomerulares producirá dos consecuencias, la primera y más obvia, obstrucción de los capilares y reducción de la VFG, pero con escasas manifestaciones inflamatorias y/o proteinuria, y la aparición en la circulación de fragmentos eritrocitarios (esquistocitos) y plaquetarios, que dan cuenta de los trastornos mecánicos al flujo intraglomerular.
 - 4.2. Los trastornos inflamatorios de la pared vascular de vasos preglomerulares o aun, intraglomerulares, inducirán trombosis de los mismos y caída significativa de la VFG, prácticamente con ausencia de anormalidades en el examen de orina.
5. Daño “severo” glomerular difuso:
 - 5.1. Todos los mecanismos de daño descritos en los puntos anteriores pueden, en caso de ser suficientemente agudos, intensos y/o mantenidos, producir defectos de continuidad “mayores” en la pared de los capilares glomerulares. En este caso, a través de estos orificios escaparán plasma y elementos sanguíneos figurados hacia el espacio de

Bowman donde se activará la protrombina, se generará fibrina y se producirá un “coágulo” que ocluirá el espacio de Bowman e inutilizará funcionalmente el nefrón.

5.2.

5.2.1. Anticuerpos anti- cadena α -3 del colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular llevan a una ruptura de ellas.

5.2.2. Anticuerpos anti- citoplasma de neutrófilos (ANCA), que estimulan a polimorfonucleares, previamente activados por citoquinas, a liberar sus lisosomas con sus respectivas enzimas proteolíticas y moléculas pro-oxidativas, producirán necrosis, cariorrexis e insudación fibrinosa que llevarán, finalmente, a la ruptura de los capilares glomerulares y a su ulterior trombosis.

5.3. Lo anterior se manifestará como reducción progresiva y de curso acelerado de la VFG asociada a elementos inflamatorios: hematuria glomerular y proteinuria.

Las alteraciones histológicas y funcionales del riñón, derivados de las enfermedades glomerulares tenderán a repararse y/o a cicatrizar, ya sea según la historia natural de cada glomerulopatía o como consecuencia de la intervención terapéutica. El que tienda a ocurrir reparación con restituciones anatómica y funcional renal o cicatrización, con pérdida del equilibrio fisiológico renal y eventual evolución hacia una nefropatía crónica progresiva, dependerá de varios factores, entre los que se cuentan el tipo particular de glomerulopatía, la edad y sexo del enfermo, factores genéticos y otros que aún no se dilucidan.

Síndromes Clínicos

El enfrentamiento clínico de las enfermedades glomerulares se basa en el reconocimiento de varios síndromes:

- a) Síndrome Nefrítico: Obedece a los mecanismos 1.1 y 1.2 de la sección anterior.
 - a.1. Hipertensión arterial y edema, derivados de expansión del VEC.
 - a.2. Hematuria glomerular: Eritrocitos dismórficos y/o cilindros hemáticos
 - a.3. Proteinuria $< 3,5$ gr/ día
 - a.4. Reducción de la VFG.

- b) Síndrome Urinario: Puede obedecer a varios de los mecanismos de la sección anterior.
 - b.1. Hematuria glomerular aislada: 1.3 y 3.3
 - b.2. Proteinuria aislada: 1.3, 3.1 y 3.2
 - b.3. Hematuria asociada a proteinuria: 1.3

- c) Síndrome Nefrótico: Obedece a los mecanismos 2.1, 2.2 y 2.3 de la sección anterior.
 - c.1. Hipoalbuminemia

- c.2. Proteinuria > 3.5 gr/ día
 - c.3. Edema
 - c.4. Hiperlipidemia y/o Lipiduria
 - c.5. Elevación de magnitud variable de la presión arterial
- d) Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva: Obedece a los mecanismos 5.1, 5.2 y 5.3 de la sección anterior. Los mecanismos 4.1 y 4.2 pueden producir un cuadro similar a este, pero con escasa o nula hematuria.
- d.1. Insuficiencia renal progresiva
 - d.2. Hematuria glomerular
 - d.3. Oliguria

Las enfermedades glomerulares se asocian a alguno de los síndromes antes mencionados, aunque no de manera específica. Esto implica que cada glomerulopatía, aunque suele dar un síndrome característico puede, ocasionalmente, producir otro. Por ejemplo, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria habitualmente produce un síndrome nefrótico, pero puede dar también un síndrome urinario, es decir, proteinuria aislada no nefrótica (<3.5 g/ día) o proteinuria más hematuria glomerular.

La figura 2 pretende ilustrar que cada glomerulopatía suele asociarse a un determinado síndrome clínico aunque no de forma biunívoca.



En el diagnóstico diferencial de las glomerulopatías debe considerarse el síndrome nefrológico que presenta el enfermo y la información que aportan los exámenes de laboratorio que más adelante se detallan. Las más de las veces, ello no permite llegar a un diagnóstico certero, a menos que se someta al paciente a una biopsia renal y que ella se analice mediante las tres técnicas siguientes:

- Microscopía de luz (ML) con tinciones de hematoxilina-eosina, PAS y de impregnación argéntica, para destacar la citología y las membranas basales, respectivamente
- Inmunofluorescencia (IF) para inmunoglobulinas G, A y M y sus cadenas livianas κ y λ y proteínas del Complemento C3, C4 y C1q, que sirven para aclarar si en la patogenia de la enfermedad interviene la respuesta inmune
- Microscopía electrónica (ME) para observar alteraciones citopáticas, estructura de membranas basales, pedicelios, existencia de depósitos densos secundarios a complejos inmunes o la presencia de cadenas de proteínas anormales.

Los patrones histopatológicos que se encuentren, más los hallazgos de la inmunofluorescencia y microscopía electrónica, permiten identificar siete tipos de glomerulopatías.

- a) Glomérulonefritis aguda o proliferativa difusa
- b) Glomerulopatía con depósito de IgA
- c) Glomérulonefritis mesangiocapilar o membrano proliferativa
- d) Nefrosis lipoídea
- e) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
- f) Glomerulopatía membranosa o extramembranosa
- g) Glomérulonefritis crecéntica

Cada uno de estos patrones puede ser ocasionado por una glomerulopatía primaria o ser secundaria a una enfermedad sistémica. En este último caso, serán las manifestaciones clínicas extrarrenales las que sugerirán el diagnóstico definitivo, por ejemplo, una glomerulopatía membranosa puede ser de causa idiopática o ser secundaria al uso de algunas drogas, la presencia de algún proceso infeccioso sistémico o a la coexistencia de alguna neoplasia.

I. Glomerulonefritis aguda o proliferativa difusa

Se caracteriza por un síndrome nefrítico florido (mecanismos 1.1 y 1.2) producido por una reacción de hipersensibilidad tipo III (complejos inmunes) secundaria a una infección sistémica, clásicamente por una cepa nefritogénica de *Streptococo* β -hemolítico tipo A de Lancefield, aunque cualquier otro agente infeccioso puede producirla.

El síndrome nefrítico es de curso agudo, suele acompañarse de reducción de VFG, pero es raro que curse con insuficiencia renal aguda importante. La expansión de VEC puede producir hipertensión arterial severa y, secundariamente, encefalopatía hipertensiva, hipertensión arterial maligna, edema pulmonar o insuficiencia cardiaca congestiva. En un 20% de los casos la proteinuria es >3.5 g/día.

Se la debe sospechar si ha habido un cuadro infeccioso sistémico reciente (aproximadamente 2 semanas), existe elementos de infección estreptocócica reciente (anti-estreptolisina ASO o anti-DNAse B) y si coexiste niveles reducidos de complemento C3.

Generalmente el diagnóstico es clínico y no requiere biopsia renal, a menos que la enfermedad curse con insuficiencia renal significativa, se acompañe de síndrome nefrítico, las alteraciones urinarias no mejoren en 6-12 meses o la hipocomplementemia persista por más de 8 semanas. En estos casos, puede encontrarse otra glomerulopatía distinta de la glomerulonefritis proliferativa difusa, por ejemplo, una glomerulonefritis crónica o una mesangiocapilar.

Los hallazgos de la biopsia renal son los propios de un cuadro proliferativo difuso (glomérulos tumefactos, hiperplasia glomerular con >100 núcleos por glomérulo, polimorfocelulares, lúmenes capilares estrechos), presencia de IgG y C3 en grumos gruesos que dan el aspecto de un "cielo estrellado", que clarifican la patogenia inmune, y la presencia de pequeños depósitos densos subendoteliales y otros, de mayor tamaño y con forma de "joroba" ("*humps*") debajo de los podocitos (subepiteliales) en la ME.

La enfermedad es de curso autolimitado y tiende a la curación *ad integrum*, al menos en niños. El tratamiento es sintomático y se basa en reposo, restricción de sodio y el uso juicioso de diuréticos y antihipertensivos. Se prescribe antibióticos sólo si coexiste infección activa.

El curso de la enfermedad en adultos también es benigno, aunque suelen quedar cicatrices renales, que obligan a controlar a estos pacientes, al menos hasta que desaparezcan las alteraciones urinarias y la VFG regrese a su nivel basal. Factores de mal pronóstico son: edad avanzada, insuficiencia renal al

momento del diagnóstico, proteinuria nefrótica y la presencia de crecientes o “medias lunas” en la biopsia renal en más del 30% de los glomérulos observados.

II. Glomerulopatía con depósito de IgA

Se caracteriza por un síndrome urinario (mecanismo 1.3), habitualmente hematuria y proteinuria no nefrótica. Es la glomerulopatía primaria más frecuente y afecta mayoritariamente a hombres (2:1) jóvenes (10-50 años). La función renal generalmente está conservada, aunque puede presentar deterioros agudos significativos.

Muchas veces cursa con episodios de exacerbaciones agudas, que frecuentemente se desencadenan en paralelo con episodios infecciosos respiratorios (a diferencia de la glomerulonefritis aguda post estreptocócica que aparece dos semanas después del episodio infeccioso).

El diagnóstico se sospecha ante un síndrome urinario, función renal normal o poco alterada, Complemento C3 en rango normal y, en un 50% de los casos, niveles elevados de IgA en el plasma.

El hallazgo histopatológico característico es la expansión mesangial (células y matriz mesangiales), que pueden asociarse a lesiones esclerosantes segmentarias o difusas y, también a adherencias glomérulo capsulares. La IF muestra depósitos de IgA y, en menor grado de IgG, además de C3, todos en el mesangio. La ME muestra depósitos densos finamente granulares mesangiales y otros escasos y aislados subendoteliales en todos los lobulillos y, también, expansión de la matriz mesangial.

La glomerulopatía con depósito de IgA tiene variedades primaria, llamada Enfermedad de Berger, y secundarias a enfermedades sistémicas como:

- Enfermedades hepáticas: Hepatitis y cirrosis hepática asociadas o no al alcohol
- Enfermedades del tubo digestivo: Enfermedad celíaca y colitis ulcerosa
- Enfermedades reumatológicas: Espondiloartritis anquilosante, artritis reumatoide, síndrome de Reiter
- Enfermedades de la piel: Dermatitis herpetiforme
- Infecciones: Virus HIV, virus de la hepatitis B en zonas endémicas
- Misceláneas: Gamapatía monoclonal por IgA, sarcoidosis

La vasculitis de Schönlein-Henoch, que también presenta artritis, dolor abdominal y púrpura palpable con depósito de IgA en la biopsia de piel, puede dar un compromiso renal en todo similar a la enfermedad de Berger. Se observa en todas las edades, pero es más frecuente en niños; puede evolucionar en una o varias crisis. Se postula que la enfermedad de Berger podría ser una forma frustra o limitada de vasculitis de Schönlein-Henoch debido a que se ha observado que en gemelos univitelinos un gemelo puede presentar una y el otro gemelo la otra enfermedad y porque se ha observado la evolución o transformación de un Berger en un Schönlein-Henoch.

Un hallazgo de laboratorio que es característico del Schönlein-Henoch y que no ha sido reportado en el Berger es la presencia de anticuerpos anti citoplasma de los neutrófilos (ANCA) del tipo IgA.

Las patogenicias, tanto del Berger como del Schönlein-Henoch se desconocen. Se postula que existiría una respuesta inmune gatillada por infecciones asociadas a mucosas, respiratoria y, en menor medida, digestiva, y que, en sujetos predispuestos, determinaría la síntesis y secreción de una IgA de tipo polimérico que terminaría depositándose en el mesangio. Sin embargo, el sólo hecho de tener niveles elevados de IgA monoclonal, como en un mieloma IgA, o IgA policlonal, como la asociada al virus HIV, no determina que se produzca una glomerulopatía con depósito de IgA.

No existe un tratamiento específico de las glomerulopatías con depósito de IgA. En todas las formas secundarias, en primer lugar debe intentarse tratar la enfermedad sistémica de base. La vasculitis de Schönlein-Henoch tiende a remitir espontáneamente y, las más de las veces, sólo se requiere de terapia de sostén y medidas sintomáticas; sin embargo, en formas severas con insuficiencia renal o sospecha de isquemia o de perforación intestinal está indicado el dar dosis altas de corticoides y, eventualmente, terapia inmunosupresora con ciclofosfamida.

Tampoco existe un tratamiento específico para la enfermedad de Berger. Se ha intentado infructuosamente cambiar el curso de la enfermedad con medidas tendientes a reducir la producción de IgA, ya sea, previniendo infecciones asociadas a mucosas con tonsilectomía o con vacunas y/o antibióticos, o intentando reducir la síntesis de IgA con dieta sin gluten, fenitoína, esteroides y/o inmunosupresores o con medidas inmunomoduladoras como son los aceites de pescado poli-insaturados de tipo ω -3.

La historia natural de la nefropatía crónica asociada al depósito de IgA, ya sea primario o secundario, es con proteinuria, hipertensión arterial y compromiso progresivo, de velocidad variable, de la función renal. Las intervenciones terapéuticas demostradamente útiles sobre este aspecto son:

- Inhibición del eje renina angiotensina con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina I a II (IECA), como enalapril, o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), como losartan.
- Control de la proteinuria con bloqueantes del eje renina angiotensina y reducción de la ingesta de sal y teniendo como meta la ausencia de proteinuria.
- Control de presión arterial con bloqueadores del eje renina angiotensina y reducción de la ingesta de sal, asociados o no a otros fármacos antihipertensivos como diuréticos, bloqueadores de calcio u otros.

Al momento del diagnóstico, son factores de mal pronóstico: edad avanzada, insuficiencia renal, hipertensión arterial, proteinuria mayor de 1 gr/día y la presencia de lesiones cicatriciales o de medias lunas en la biopsia renal.

La enfermedad de Berger tiende a recurrir en el trasplante renal, aunque no es una contraindicación para realizarlo.

III. Glomérulonefritis mesangiocapilar o membrano proliferativa

Puede tener varias formas clínicas, dependiendo de la extensión y la velocidad de instalación de los mecanismos que la desencadenan y perpetúan. Es así como puede presentarse como un síndrome nefrítico (mecanismos 1.1 y 1.2), un síndrome urinario (mecanismo 1.3), un síndrome nefrótico (mecanismos 2.2 y 2.3) o una forma rápidamente progresiva (mecanismos 5.1 y 5.2) en un 20%, 35%, 35% y 10% de los casos, respectivamente. Afecta a individuos de cualquier edad y sexo de manera similar.

Consecuencia de lo anterior es que el cuadro clínico será con hematuria glomerular, proteinuria de grado variable pero, las más de las veces, asociada a síndrome nefrótico. Suele haber hipertensión arterial y deterioro variable de la función renal y reducción del Complemento C3 en un 70% de los casos. Puede identificarse en algunos casos una inmunoglobulina capaz de activar la vía alterna del Complemento C3 al estabilizar la C3-convertasa, denominado “Factor C3 nefritogénico”.

Los hallazgos histopatológicos característicos son: Expansión mesangial de todos los lóbulos (Glomérulonefritis lobular o lobulillar) y proliferación celular con presencia de polimorfonucleares. Las paredes capilares se muestran engrosadas y delaminadas dándoles un aspecto de “doble contorno” debido a interposición mesangial (células y matriz). Puede haber glomérulos obsoletos y otros con “medias lunas”. La IF muestra depósito intenso de C3 con distribución granular irregular hacia la periferia de los lóbulos y, en menor medida, en el mesangio. También puede haber IgG e IgM con igual distribución.

La ME muestra expansión de células y matriz mesangial con interposición mesangial hacia las asas capilares libres dentro del espacio que va entre las células endoteliales y la membrana basal glomerular y que explican el “doble contorno” observado en la tinción de PAS o de impregnación argéntica de la ML. Además se observa desaparición pedicelar de extensión variable y la presencia de depósitos densos, los cuales, según su distribución, darán origen a la clasificación de esta enfermedad:

- Tipo I: Depósitos densos subendoteliales y mesangiales
- Tipo II: Membrana basales de glomérulos, túbulos y de cápsula de Bowman engrosadas y electrón densas (“Enfermedad por depósito denso”), depósitos granulares mesangiales.
- Tipo III: Depósitos densos subendoteliales, intramembranosos y subepiteliales de tipo granular

La glomérulonefritis mesangiocapilar (GNMC) puede ser una enfermedad renal primaria o ser secundaria a una enfermedad sistémica, las que, en general se caracterizan por presentar una generación continua de complejos inmunes:

- Infecciones crónicas: Hepatitis C (70-90%) y B, endocarditis infecciosa, “shunts” ventrículo-atriales o ventrículo-peritoneales infectados, abscesos viscerales ocultos, infecciones cutáneas u óseas crónicas, malaria, HIV.
- Enfermedades reumatológicas: LES, síndrome de Sjögren.

- Crioglobulinemias mixtas tipos II (IgG policlonal e IgM monoclonal) y III (IgG e IgM policlonales): en el 90% de los casos tienen factor reumatoide FR (+), se pueden diagnosticar al detectar crioglobulinas en el plasma y también se asocian a las infecciones y neoplasias que se mencionan en esta sección, particularmente la infección por virus de la hepatitis C.
- Neoplasias: Leucemia linfática crónica, linfomas, timoma, hipernefroma.
- Deficiencias congénitas de factores del Complemento (C1q, C2, C4 y C3)
- Misceláneas: Anemia falciforme, esquistosomiasis, asociado a lipodistrofia.

Existe otras enfermedades que remedan histológicamente a la GNMC, pero que no se le relacionan y serán abordadas más adelante: paraproteinemias, microangiopatías trombóticas y glomerulopatía del trasplante.

La patogenia de la GNMC aparentemente comienza con los mecanismos de daño antes señalados, en conjunto con el aumento de citoquinas y factores de crecimiento que inducen la interposición mesangial, la obstrucción de capilares y la glomeruloesclerosis progresivas.

El tratamiento de la GNMC consiste en:

- Identificar y tratar las causas secundarias: infecciones crónicas, enfermedades reumatológicas y/o neoplásicas
- En las GNMC primarias se ha intentado, sin éxito, reducir la síntesis y secreción de inmunoglobulinas mediante esteroides y/o inmunosupresores. También se ha intentado empíricamente el uso de drogas antiplaquetarias o anticoagulantes, pero los resultados también han sido negativos.
- La GNMC que se presenta como una Glomerulonefritis rápidamente progresiva o aquella asociada a crioglobulinemia severa, sí puede tratarse con esteroides en dosis altas asociados o no a ciclofosfamida. La GNMC asociada a infección crónica por virus de la hepatitis C puede responder al uso de interferón con o sin ribavirina.
- La historia natural de la GNMC se caracteriza por una lenta y progresiva caída de la VFG, especialmente en hipertensos y nefróticos persistentes o con “medias lunas” en la biopsia, de tal forma que al cabo de 10 años, el 15-60% de los pacientes llegan a la insuficiencia renal terminal. Esta evolución puede enlentecerse mediante el bloqueo del eje renina-angiotensina, el control de la proteinuria y la reducción de la presión arterial, tal como se mencionó en la sección previa de glomerulopatía con depósito de IgA.

Los factores de mal pronóstico de la GNMC son similares a los de la enfermedad de Berger.

Las GNMC pueden recurrir después del trasplante renal. La tipo I lo hace en 20-30% de los casos y la tipo II lo hace en 80-90% de los casos. Afortunadamente, la tipo II es extremadamente rara.

IV. Nefrosis lipoidea

Se caracteriza por un síndrome nefrótico puro (mecanismos 2.1 y 2.3). Da cuenta del 80% de los síndromes nefróticos en niños y del 30% en adultos. Esta diferencia hace que el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pediatras sea distinto que el de los internistas; mientras los primeros evitan realizar una biopsia renal al inicio de la enfermedad y prefieren un tratamiento empírico, los segundos prácticamente siempre comienzan biopsiando al paciente.

El cuadro clínico es un síndrome nefrótico puro de comienzo más bien agudo que afecta preferentemente a niños en relación a las niñas 2,0-2,5:1 y que, en algunos casos, pueden dar el antecedente de ser atópicos, el haber sido picados por una abeja o haber recibido alguna vacuna recientemente. En adultos parece no haber predilección por algún sexo. Los pacientes están edematosos, muy raramente presentan microhematuria y su función renal y niveles de Complemento C3 son normales.

Los hallazgos de la biopsia renal de ML son glomérulos normales o con “cambios mínimos” y los túbulos proximales pueden tener gotas de lípidos intracitoplasmáticos. La IF habitualmente no muestra depósito de inmunoglobulinas y/o complemento, es decir, la inmunofluorescencia es “Negativa”. Las alteraciones estructurales sólo se observan en la ME y corresponde a fusión de pedicelios de células epiteliales (podocitos), en cuantía dependiente de la proteinuria y de la VFG. La membrana basal glomerular es normal.

Al igual que las glomerulopatías anteriormente descritas, la nefrosis lipoidea o “enfermedad por cambios mínimos” puede ser primaria o secundaria:

- Drogas: antiinflamatorios no esteroideos, α -interferón, sales de litio.
- Alergias: pólenes, polvo de casa, picaduras de insecto, inmunizaciones.
- Neoplasias: Enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, leucemia linfocítica crónica.

La patogenia se desconoce. Se sabe que no existe complejos inmunes involucrados y se piensa que se produciría por una reacción de hipersensibilidad mediada por células o por alguna(s) citoquina(s) secretadas por células linfoides que inducen daño podocitario.

La historia natural de la nefrosis lipoidea es transcurrir en crisis con remisiones espontáneas o inducidas por la terapia. En la mayoría de los niños (66%) recurre y en la mitad de ellos ocurren 4 o más recaídas. En los adultos esto también sucede, pero el número de recaídas es menor. La frecuencia de recaídas parece depender de la edad del paciente (menor edad, mayor riesgo), tiempo de terapia desde obtención de la remisión hasta su suspensión (mayor tiempo, menor riesgo). Afortunadamente, esta enfermedad tiene excelente pronóstico funcional renal, pero puede asociarse a importante morbilidad derivada de la intensidad del síndrome nefrótico: insuficiencia renal aguda (a veces de tipo oligúrico), trombosis venosas, anasarca, ascitis, peritonitis espontánea, episodios infecciosos por gérmenes capsulados, etc.

El tratamiento consiste en:

- Identificar y tratar las causas secundarias: drogas y/o neoplasias.

- Tratamiento inespecífico del síndrome nefrótico:
 - Restricción de la ingesta de sal
 - Diuréticos: Sólo ante edema severo, anasarca o derrame pleural y en dosis bajas a moderadas, ya que las dosis altas pueden desencadenar insuficiencia renal aguda y/o fenómenos tromboticos.
- Tratamiento específico del Primer episodio:
 - Esteroides: Prednisona 1 mg/Kg/día ó 2 mg/Kg/día en días alternos con un máximo de 60 mg/día en niños y 80 mg/día en adultos. Se observa remisión a las 4 y 10 semanas de tratamiento en 80% y 100% de los niños y 40 y 75% de los adultos, respectivamente. Una vez conseguida la remisión, la dosis de prednisona debe mantenerse estable por alrededor de un mes más y después comenzar su retiro progresivo.
- Tratamiento de las recaídas:
 - Puede repetirse los esteroides tal como en el primer episodio; sin embargo, ello redundará en altas exposiciones a esteroides, particularmente si el paciente es un recaedor frecuente (4 ó más episodios por año) o es esteroide dependiente (reaparece la proteinuria cuando se reduce la dosis de prednisona).
 - Inmunosupresores: Ciclofosfamida 2,0-2,5 mg/Kg/día o clorambucil 0,2 mg/Kg/día por 8-12 semanas, asociados a dosis menores de esteroides. Permiten ahorrar esteroides y, eventualmente, obtener remisiones más prolongadas. Logra remisiones en 66-75% de los casos. Tienen el inconveniente de predisponer a infecciones y de reducir la fertilidad.
 - Ciclosporina: Se la puede utilizar como segunda o tercera línea de tratamiento en dosis de 4 mg/Kg/día. Logra remisiones en 50-75% de los casos.

V. Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GSFS)

Se caracteriza por un síndrome nefrótico puro (mecanismos 2.1 y 2.3). Da cuenta de 7-15% de los síndromes nefróticos en niños y de 15-20% en adultos. Suele afectar más a varones. Edad de presentación 15-40 años.

El cuadro clínico típico es un síndrome nefrótico de inicio más bien agudo y habitualmente impuro, es decir que puede haber microhematuria glomerular y/o hipertensión arterial. La función renal puede estar alterada al momento del diagnóstico. El nivel de Complemento C3 es normal.

En niños, la forma principal de presentación es como un síndrome nefrótico que ha sido catalogado clínicamente como "nefrosis lipoidea", pero que es refractario al uso de esteroides.

Los hallazgos de la biopsia renal son: Glomérulos yuxtamedulares con lesiones escleróticas focales debidas a aumento de matriz mesangial y de las membranas basales y que dan el aspecto de zonas hialinas, especialmente en el polo vascular. Puede haber histiocitos espumosos y túbulos atróficos y coexistir glomérulos escleróticos y/o con lesiones mínimas. Cabe hacer notar que, dado

el carácter de “focal y segmentario” de las zonas escleróticas, pudiere ocurrir que esta enfermedad remede la nefrosis lipoidea a la ML. La IF muestra depósitos aislados de IgM y C3 en el mesangio de las zonas escleróticas. En la ME destacan desaparición pedicular difusa, expansión mesangial y depósitos densos (hialinosis) en los capilares que se encuentran ocluidos. Los podocitos se observan vacuolados y las membranas basales glomerulares son de grosor y aspecto irregular.

Se postula que la GSFS puede distinguirse de la nefrosis lipoidea por los hallazgos de la ME recién descritos, pero, en rigor, el diagnóstico lo hacen las lesiones escleróticas hialinas focales y segmentarias de la ML.

La patogenia se desconoce. Se postula que la nefrosis lipoidea y la GSFS podrían ser distintas formas clínicas de una misma enfermedad, ya que se ha observado la eventual progresión de una a otra, tanto desde el punto de vista histológico en que biopsias seriadas muestran, la primera cambios mínimos glomerulares y la segunda, lesiones hialinas focales y segmentarias y de respuesta clínica, dado que un síndrome nefrótico que inicialmente es sensible a esteroides, más tarde se hace refractario a ellos. No obstante lo anterior, en el plasma de los enfermos de GSFS se ha detectado un factor soluble capaz de ser ligado por la proteína A del *Staphylococcus* o por anticuerpos anti-IgG y que puede inducir remisiones transitorias en las GSFS recurrentes posteriores al trasplante renal y que si se administra a ratas, les provoca proteinuria.

Existen formas familiares de GSFS que obedecerían a deficiencias de proteínas estructurales de la barrera de filtración como la podocina y α -actinina-4, los cuales dan un síndrome nefrótico refractario a las terapias útiles de la GSFS primaria.

La GSFS puede ser primaria o secundaria a otras condiciones patológicas:

- Drogas: heroína, analgésicos.
- Infecciones virales: hepatitis B, HIV.
- Mediada por factores hemodinámicas en los que participa la hiperfiltración:
 - Asociada a reducción de la masa renal total: riñón solitario, trasplante renal, nefrectomías parciales, displasia renal, agenesia renal, oligomeganefronía.
 - Asociada a cicatrices renales: reflujo vésico-ureteral, nefroesclerosis, cicatrizal posterior a otras enfermedades glomerulares.
 - Asociada a masa renal normal: obesidad, anemia de células falciformes, cardiopatías congénitas cianóticas.
- Misceláneas: linfomas, sarcoidosis, nefritis actínica, asociada a atrofia muscular por enfermedad de Charcot Marie Tooth.

La historia natural de la GSFS es la de una nefropatía proteinúrica con insuficiencia renal progresiva. La velocidad de progresión de la insuficiencia renal depende de si la proteinuria al momento del diagnóstico era nefrótica o no, de la función renal basal y de la respuesta clínica al tratamiento médico. Es así como la sobrevida renal a 10 años es aproximadamente 90% en la GSFS no nefrótica y 50% en la nefrótica, pero si el síndrome nefrótico entra en remisión con esteroides, su pronóstico de sobrevida renal a 10 años aumenta a 90%.

Las GSFS secundarias suelen ser menos severas (no nefróticas) en comparación con la GSFS primaria, a excepción de aquellas secundarias a drogas o HIV, que suelen tener un comportamiento particularmente agresivo con síndrome nefrótico maligno y rápida evolución a la insuficiencia renal terminal (GSFS de forma “colapsante”).

No rara vez se plantea el diagnóstico de GSFS cuando un síndrome nefrótico, presumiblemente secundario a nefrosis lipoidea no responde a los esteroides y se asiste a deterioro de la VFG. En estos casos.

El tratamiento consiste en:

- Identificar y tratar las causas secundarias
- Tratamiento inespecífico del síndrome nefrótico:
 - Restricción de la ingesta de sal
 - Diuréticos: Sólo ante edema severo, anasarca o derrame pleural y en dosis bajas a moderadas, ya que las dosis altas pueden desencadenar insuficiencia renal aguda y/o fenómenos trombóticos.
 - Inhibición del eje renina angiotensina con IECA (por ejemplo, enalapril) o ARAII (por ejemplo, losartan).
 - Tratamiento de la hiperlipidemia con dieta pobre en colesterol y limitada en grasas saturadas y, las más de las veces, asociada a inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) como simvastatina.
 - Medidas tendientes a reducir los fenómenos trombóticos, por ejemplo, con drogas antiplaquetarias o aún, anticoagulantes orales si la albuminemia es menor a 2 g/dL.
 - Medidas tendientes a reducir la incidencia de infecciones, particularmente por gérmenes capsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) mediante vacunas.
- Tratamiento de la GSFS
 - Esteroides en igual esquema que la nefrosis lipoidea, pero con una duración del tratamiento de hasta 24 semanas. El problema radica en que no es posible identificar quiénes responderán y que los esteroides en dosis altas se asocian a frecuentes y severos efectos adversos. Los inmunosupresores son inefectivos.
 - Ciclosporina: si no hay respuesta a esteroides, la segunda etapa es agregar ciclosporina en dosis de 4 mg/Kg/día por 6 meses. El problema es que la mayoría de las veces, la enfermedad reaparece cuando se reduce o suspende la droga.
 - Las probabilidades de éxito terapéutico con esteroides es 40% de remisión completa y con ciclosporina, 20% y 60% de remisiones completa y parcial, respectivamente.

La GSFS puede recurrir en el trasplante renal (30-40%). En estos casos, la plasmaféresis, que removería el hipotético factor patogénico circulante, puede ser eficaz, al menos transitoriamente.

VI. Glomerulopatía membranosa o extramembranosa

Se caracteriza por un síndrome nefrótico puro (mecanismos 2.2 y 2.3). El 80-90% de los casos ocurre en pacientes mayores de 30 años y da cuenta de 35-40% de los síndromes nefróticos de adultos mayores de 50 años. Suele afectar más a varones (2-3:1).

El cuadro clínico típico es un síndrome nefrótico de inicio más bien subagudo de semanas a meses. En algunos casos puede haber microhematuria y/o hipertensión arterial. La función renal puede estar alterada al momento del diagnóstico. El nivel de Complemento C3 es normal. Es frecuente la coexistencia de fenómenos trombóticos al momento del diagnóstico o que aparezcan en curso de la enfermedad.

Los hallazgos histopatológicos a la ML: Engrosamiento difuso y uniforme de la pared capilar, no existe proliferación celular significativa ni tampoco se observa polimorfonucleares. Las placas de impregnación argéntica, que destacan las membranas basales, pueden mostrar espículas proyectándose hacia el espacio urinario y, en etapas más tardías, las membranas basales pueden semejar una “línea de ferrocarril” y acompañarse, además, de atrofia tubular y fibrosis intersticial. Cuando la enfermedad es biopsiada precozmente en su evolución, la ML puede ser normal o mostrar alteraciones mínimas similares a la nefrosis lipoidea. Sin embargo, la glomerulopatía membranosa siempre tendrá alteraciones características en las otras técnicas de estudio histopatológico.

La IF muestra depósitos granulares de IgG y C3 sobre las paredes de los capilares. La coexistencia de depósitos de IgA o IgM o el depósito de complejos en el mesangio sugiere que la glomerulopatía puede ser secundaria a una enfermedad sistémica.

La ME muestra depósitos densos entre las membranas basales y los podocitos (subepiteliales). La estructura de los pedicelios está bien conservada, pero la de las membranas basales se altera de tal forma, que la nefropatía membranosa se clasifica en cuatro etapas según la posición de los depósitos densos y la arquitectura de la membrana:

- Etapa I: los depósitos densos se apoyan en la membrana basal y ésta es de aspecto normal.
- Etapa II: los depósitos densos se apoyan en la membrana basal y ésta muestra crecimiento de nueva membrana entre los depósitos densos, de tal forma que adquiere un aspecto espejado con las espículas mirando hacia el espacio de Bowman.
- Etapa III: la membrana basal recién sintetizada ha cubierto los depósitos densos por fuera y estos quedan atrapados. El conjunto membrana basal más depósitos densos adquieren el aspecto de “cadeneta”.
- Etapa IV: los depósitos densos quedan incorporados a la membrana basal y ésta adquiere una estructura de grosor irregular y de aspecto heterogéneo.

Si bien estas etapas son muy características y se correlacionan con la antigüedad del síndrome nefrótico, no tienen importancia en el tratamiento ni en el pronóstico de la enfermedad.

La patogenia de esta glomerulopatía se desconoce. Los estudios sugieren que habría antígenos de las membranas plasmáticas de los podocitos que estimularían una respuesta inmune del huésped con anticuerpos, posiblemente del tipo IgG4, capaces de atravesar la membrana basal para ligar a su antígeno y activar el Complemento (Nefritis de Heymann: riñón macerado de rata es administrado con coadyuvante de Freund subcutáneamente a otras ratas y éstas desarrollan proteinuria y alteraciones histológicas de nefropatía membranosa). Otras posibilidades de patogenia es que se depositen directamente complejos inmunes debajo de los podocitos o que exista antígenos foráneos que se “plantan” en ese lugar y allí sean ligados por anticuerpos fisiológicos y, en ambos casos, se active el Complemento, de tal forma que se dañen las células epiteliales.

La nefropatía membranosa, en 65% de los casos, es de etiología desconocida. En el otro tercio de los casos, obedece a otra causa:

- Enfermedades inmunológicas: LES, artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, penfigoide buloso.
- Enfermedades infecciosas: hepatitis B, hepatitis C, sífilis, quistes hidatídicos, malaria.
- Drogas y toxinas: sales de oro, penicilamina, antiinflamatorios no esferoidales, captopril, formaldehído, hidrocarburos.
- Misceláneos: tumores sólidos, trasplante renal, sarcoidosis, anemia de células falciformes.

Los tumores sólidos, particularmente los de pulmón, mama y tracto gastrointestinal dan cuenta del 20% de las nefropatías membranosas. Lo habitual es que se pueda sospechar clínicamente la presencia de un tumor, pero, en algunas oportunidades, el síndrome nefrótico puede preceder al diagnóstico del cáncer. Es por esto que en todo paciente con nefropatía membranosa es obligatorio el realizar alguna búsqueda de algún tumor oculto. El estudio mínimo será una radiografía de tórax, mamografía o antígeno prostático específico, ecografía abdominal, test de hemorragias ocultas y, eventualmente, colonoscopia.

La glomerulopatía membranosa, es posible, que comience con proteinuria aislada y que, más tarde, evolucione al síndrome nefrótico florido. De éstos, aproximadamente el 25% evoluciona con síndrome nefrótico persistente y deterioro funcional renal, un 25% remiten espontáneamente (particularmente niños y mujeres) y el resto cursan con proteinuria no nefrótica. Al cabo de 10 años, más o menos el 35% de los pacientes han fallecido o han llegado a insuficiencia renal terminal. Factores predictores de mal pronóstico son sexo (hombre, peor), edad (mayor edad, peor), deterioro funcional renal, hipertensión arterial, hipoalbuminemia <1,5 g/dL, nefrosis persistente (>8 g/día por >6 meses ó >6 g/día por >9 meses) y lesiones cicatriciales en la biopsia renal.

El tratamiento de la nefropatía membranosa consiste en:

- Identificar y tratar las causas secundarias

- Tratamiento inespecífico del síndrome nefrótico tal como se describe en la sección anterior de GSFS.
- Terapia inmunosupresora:
 - Se reserva esta terapia para los pacientes que cumplen con los factores de mal pronóstico mencionados más arriba o que presenten un síndrome nefrótico muy intenso.
 - Los esteroides solos son ineficaces.
 - Ciclofosfamida 1,5-2,0 mg/Kg/día más prednisona 0,5 mg/Kg/día por 6-9 meses o
 - Protocolo de Ponticelli: metilprednisolona 1 gr/día EV por tres días, seguidos por prednisona 0,4-0,5 mg/Kg/día por un mes, y, a continuación, clorambucil 0,2 mg/Kg/día por otro mes y lo mismo se repite en tres oportunidades hasta completar seis meses de terapia.
 - Aparentemente, estos dos esquemas son de eficacia comparable, pero el clorambucil se asocia a más efectos adversos, particularmente a nivel de médula ósea. Al cabo de 10 años, el 8% de quienes recibieron terapia inmunosupresora estarán en diálisis, en comparación con el 40% de los controles.
 - La ciclosporina (3,5-5,0 mg/Kg/día por 6 meses) consigue 60-70% de remisiones parciales o totales, pero la mayoría de los pacientes recaen cuando suspenden el fármaco.

La nefropatía puede recurrir en pacientes que se someten a trasplante renal o aparecer como glomerulopatía de novo. En cualquier caso, parece ser menos nefrótica que la enfermedad que ocurre en los riñones nativos.

VII. Glomérulonefritis crecética:

Se caracteriza por dar una Glomérulonefritis de evolución Rápidamente Progresiva (GNRP) con caída marcada de la VFG en días a semanas y asociada a elementos inflamatorios en el examen de orina (mecanismos 5.1, 5.2 y 5.3).

Histológicamente, el hallazgo más relevante es la presencia de “medias lunas” en el espacio de Bowman por fuera del ovillo capilar. El glomérulo se observa aplastado y, muchas veces, presenta lesiones necróticas focales y segmentarias. Inicialmente, las crecientes contienen fibrinógeno y mononucleares, los cuales han llegado al espacio de Bowman a través de rupturas localizadas de los capilares y, más tarde, estos elementos son reemplazados por fibroblastos y colágeno provenientes del intersticio renal, y terminan por producir la esclerosis glomerular.

La IF, además de mostrar fibrina en el espacio de Bowman, puede mostrar tres patrones:

- a) Tipo I o IF lineal sobre la pared glomerular: Asociada a la presencia de anticuerpos anti- membrana basal glomerular, ya sea en forma primaria o asociada a hemorragia alveolar (síndrome de Goodpasture) (mecanismos 5.2.1 y 5.3)

- b) Tipo II o IF granular en el glomérulo, que evidencia el depósito de Complejos Inmunes, habitualmente propios de otra enfermedad glomerular y que ha “cambiado de genio clínico” (mecanismos 5.1 y 5.3)
 - b.1. Glomerulonefritis aguda post infecciosa: IgG y C3
 - b.2. Glomerulopatía con depósito de IgA – Vasculitis de Shönlein-Henoch: IgA, IgG, C3
 - b.3. Glomerulonefritis mesangiocapilar – Endocarditis bacteriana: C3 e IgG
 - b.4. Lupus eritematoso generalizado: IgG, C3, C1q, IgA, IgM
- c) Tipo III o IF Negativa o “Pauci-inmune”: No se observa depósito de inmunoglobulinas o de factores del Complemento. En la mayoría de los casos se encuentra la presencia de anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en el plasma de estos enfermos (mecanismos 5.2.2 y 5.3).

La ME muestra las medias lunas con depósito de fibrina y depósitos densos, si es que existe otra glomerulopatía subyacente. Las GNRP con IF tipos I y III no tienen alteraciones específicas destacables.

La historia natural de todas estas glomerulonefritis es evolucionar rápidamente a la insuficiencia renal terminal, de ahí que sea particularmente importante el sospecharlas, diagnosticarlas precozmente y tratarlas adecuadamente.

El tratamiento genérico de las glomerulonefritis crecéticas son las dosis altas de esteroides parenterales (metilprednisolona 7-15 mg/Kg/día por tres días consecutivos), en algunas oportunidades asociados a plasmaféresis y/o terapia inmunosupresora, tal como se describirá más adelante.

Las glomerulonefritis crecéticas tipo II, en general, son de mal pronóstico y habitualmente cicatrizan con deterioro significativo de la función renal. El tratamiento específico es el de la glomerulopatía de base, si es que ella tiene alguno.

VII. a. Enfermedad anti Membrana Basal Glomerular

Es una enfermedad rara (0,5-0,9 casos por millón de habitantes) que afecta mayoritariamente a hombres entre la 2^a-3^a y 6^a-7^a décadas de la vida y que es producida por la presencia de anticuerpos anti la cadena α -3 del colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular (MBG), la cual también existe en las membranas basales de los capilares alveolares. Existe una forma limitada a los riñones y otra asociada a hemorragia alveolar (síndrome de Goodpasture); en ambas es posible detectar los anticuerpos patogénicos, habitualmente de tipo IgG1, en la circulación. La razón de por qué no siempre existe daño pulmonar se desconoce; se piensa que los antígenos de la membrana basal están ocultos, pero que se expresan ante daños pulmonares inducidos por otros factores, como el tabaco, vapores tóxicos o infecciones pulmonares.

El cuadro clínico será una GNRP asociada o no a hemorragia alveolar, la cual se diagnostica clínicamente por imágenes de relleno alveolar en la radiografía o la tomografía axial computarizada de tórax y, ojalá con la visualización de sangre en las vías aéreas pequeñas (broncoscopia y/o tinción de hemosiderina en macrófagos obtenidos por lavado alveolar), además de la detección de anticuerpos circulantes anti-MBG.

El tratamiento es urgente, ya que la función renal no se recuperará si el paciente presenta creatinemia mayor de 5.5 mg/dL o si se requiere de diálisis de sostén y porque la hemorragia alveolar actual o de probable ocurrencia puede llegar a ser fatal.

La terapia de elección son los pulsos de metilprednisolona, asociados a plasmaféresis 4 L/día por 14 días o hasta la desaparición de los anticuerpos anti-MBG, más ciclofosfamida 2 mg/kg/día por 3-6 meses.

Como curiosidad, se describe un cuadro enteramente similar a este en pacientes portadores de insuficiencia renal terminal secundaria a enfermedad de Alport, en la cual existe ausencia congénita de cadenas α -3 ó α -5 del colágeno tipo IV de la MBG, y que reciben un injerto renal de un paciente con riñones normales debido a que montan una respuesta inmune fisiológica contra la cadena de colágeno tipo IV que desconocen.

VII. b. Glomerulonefritis Crecénticas con IF Tipo II

Ver cada enfermedad glomerular descritas más arriba.

VII. c. Glomerulonefritis Crecénticas Pauciinmunes

La mayoría de las veces se asocian a la presencia de ANCA y, al igual que la enfermedad anti-MBG, pueden estar localizadas sólo en el riñón o, más frecuentemente, ser parte de un cuadro sistémico. En ambos casos, habrá vasculitis de pequeño vaso, ya sea sólo en glomérulos y/o en arteriolas preglomerulares (mecanismos 5.2.2, 5.3 y 4.2, respectivamente) y, según se trate de una vasculitis sistémica, compromiso de órganos extrarrenales.

Los ANCAs pueden presentar dos patrones de inmunofluorescencia:

- Citoplasmático o “c”, asociados al antígeno PR-3 o proteinasa 3 y característico de la enfermedad de Wegener
- Perinuclear o “p”, asociados al antígeno MPO o mieloperoxidasa y característicos de la micropoliangeítis o poliangeítis microscópica y del síndrome de Churg Strauss.

Estas tres vasculitis comparten muchas características clínicas y de laboratorio. Suelen afectar a adultos, discretamente más hombres que mujeres, en su 5^a-7^a décadas de vida. La incidencia combinada de las tres es aproximadamente 1-2 casos por 100.000 habitantes. El cuadro clínico común es un compromiso del estado general, muchas veces con síndrome febril

prolongado, baja de peso, mialgias y artralgias, y, a veces, púrpura cutáneo. El nivel de Complemento C3 es normal. El compromiso renal característico es una GNRP.

Elementos diferenciadores de estas tres entidades son:

- Granulomatosis de Wegener: es una vasculitis necrotizante sistémica de vasos de tamaño pequeño y mediano que se acompaña de sinusitis crónica y compromiso granulomatoso pulmonar.
- Síndrome de Churg Strauss: Cuadro inflamatorio granulomatoso rico en eosinófilos del tracto respiratorio con asma severa, eosinofilia periférica y vasculitis necrotizante de pequeños vasos. Afecta menos al riñón.
- Poliangeítis microscópica: Vasculitis necrotizante sistémica de vasos pequeños, habitualmente acompañada de mononeuritis múltiple y capilaritis pulmonar.

El elemento clave en el diagnóstico es la determinación de ANCA, tanto por IF indirecta, como por ELISA:

	Detección de Anticuerpos Anti-citoplasma de Neutrófilos		
	PR-3, ANCA-c (%)	MPO, ANCA-p (%)	Negativa (%)
Granulomatosis de Wegener	70	25	5
Poliangeítis microscópica	40	50	10
Síndrome Churg Strauss	10	60	30
GN Pauci-inmune	20	70	10

La biopsia renal mostrará un GN crecéntica, muchas veces con necrosis focal y segmentaria glomerular. Pueden coexistir, en una misma biopsia renal, glomérulos globalmente escleróticos, otros con medias lunas celulares o fibrosas, que comprometen a 5-100% de los glomérulos restantes y, también, glomérulos de aspecto histológico conservado.

Debe diferenciarse estas vasculitis de otras como el Schönlein-Henoch y la crioglobulinemia mixta. La primera, puede tener un ANCA-p (+) de tipo IgA, diferente de los otros, que es de tipo IgG.

La historia natural de las tres vasculitis asociadas a ANCA es que todos los enfermos fallecen al cabo de un año y lo hacen con (no por) insuficiencia renal terminal. El tratamiento inmunosupresor eficaz se asocia a sobrevida renal de 70-80% al año.

El tratamiento de las tres enfermedades es el mismo:

- Inducción: Pulsos de metilprednisolona 7-15 mg/Kg/día por tres días consecutivos seguidos de prednisona 1 mg/Kg/día por un mes y reducción progresiva en los meses siguientes. Ciclofosfamida, ya sea por vía oral en dosis de 2 mg/Kg/día o endovenosa en pulsos de 0,5-1,0 g/m² de superficie corporal, según el efecto de la droga sobre el recuento periférico de leucocitos.

Se ha visto que la plasmaféresis mejora el resultado de los pacientes que al momento del diagnóstico presentan una creatininemia $>5,5$ mg/dL.

- Mantenimiento: Para reducir los efectos adversos secundarios a la ciclofosfamida, se la mantiene por 3-6 meses y luego se la cambia por azathioprina 2 mg/Kg/día, la que se mantiene por otros 12-18 meses.
- Recaídas: Hasta un 25% de los pacientes puede presentar una recaída de la vasculitis. Se ha postulado que la ciclofosfamida oral tendría menor frecuencia de reactivaciones. En caso de aparecer reactivación de la enfermedad, debiere reiniciarse el tratamiento desde el principio.

El resultado del tratamiento depende directamente de lo precoz de su inicio. Las vasculitis raramente recurren después del trasplante renal.

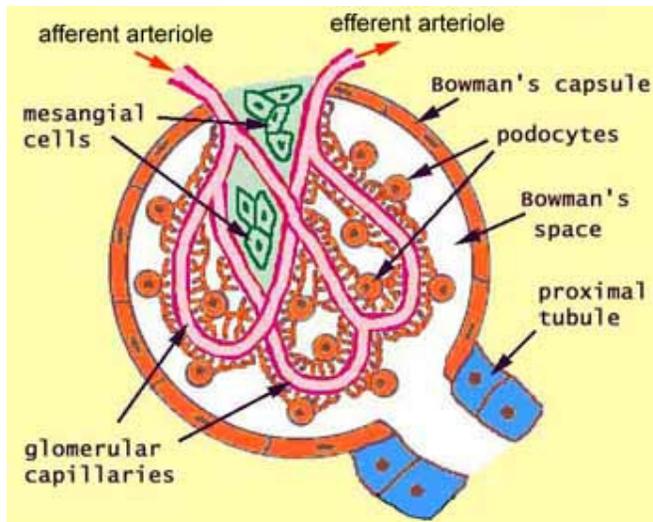
Desde el punto de vista clínico, se habla de síndrome “riñón-pulmón” o “pulmón-riñón” al compromiso simultáneo o secuencial de ambos pares de órganos. Esta enfermedad en simultáneo puede obedecer a:

1. Edema pulmonar agudo en un paciente con enfermedad renal y expansión del VEC, ya sea por la nefropatía y/o por la coexistencia de insuficiencia cardiaca congestiva.
2. Infección pulmonar severa en un paciente nefrópata, por ejemplo, *Legionella*, hantavirus, infección oportunista en un inmunosuprimido.
3. Otra: “Distress” respiratorio en el contexto de una falla multiorgánica, enfermedad tromboembólica renal y pulmonar.
4. Enfermedad asociada a anticuerpos anti-MBG
5. Vasculitis sistémicas
 - a. Asociadas a ANCA
 - b. Lupus eritematoso generalizado, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial, drogas (penicilamina, hidralazina, propiltiouracilo).

Referencias Bibliográficas:

1. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson and Loscalzo. Harrison´s Principles of Internal Medicine 17th Edition. Ed. McGraw Hill.
2. Jonson R, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology 2º ED. Ed. Mosby Wolfe.

Figura 1



www.siumed.edu/%7Edking2/crr/images/corp5.jpg

Caso Clínico:

Paciente de sexo femenino de 62 años, hipertensa crónica en tratamiento bien llevado con nitrendipino 20 mg diarios. Sin otros antecedentes relevantes. Consulta por cuadro de 3 meses de compromiso del estado general asociado a sensación febril no cuantificada y baja de peso de 4 Kg en este lapso.

Al examen físico destacan: pulso 72 x', PA 136/80 mmHg, peso 78 Kg, altura 1,60 m. Examen segmentario sin alteraciones.

Exámenes:

- Hematocrito 33%, hemoglobina 11,1 g/dL
- Leucocitos 6200 /mm³, Segmentados 73%, linfocitos 24%, monocitos 3%
- Plaquetas 279.000 /mm³
- Frotis: Anisocitosis leve, sin otros hallazgos.
- Perfil bioquímico:
 - Glicemia: 90 mg/dL
 - SGOT 32 UI/L, SGPT 36 UI/L, Fosfatasa alcalinas 125 UI/L
 - Bilirrubina total 0,9 mg/dL
 - Nitrógeno ureico 48 mg/dL
 - Colesterol total 220 mg/dL, triglicéridos 180 mg/dL
- Creatinina 3,1 mg/dL
- Examen de orina:
 - Proteína 100 mg/dL

- Nitritos: negativo
- Bilirrubina: negativa
- Hemoglobina: ++
- Leucocitos +
- Sedimento urinario
 - Eritrocitos 10-20 por campo aumento mayor (pcm)
 - Leucocitos 6-8 pcm
 - Cilindros hialinos y granulosos escasos

Tres semanas antes de los primeros exámenes se realiza creatininemia, cuyo valor fue 0,8 mg/dL

Preguntas

1. ¿Qué síndrome nefrológico presenta esta paciente?
 - a. Síndrome nefrítico
 - b. Síndrome nefrótico
 - c. Síndrome urinario
 - d. Glomerulonefritis rápidamente progresiva
 - e. Hematuria aislada
2. ¿Qué diagnóstico diferencial, desde el punto de vista nefrológico puede plantearse en esta paciente?
 - a. Micropoliangeítis
 - b. Nefrosis lipoidea
 - c. Glomerulopatía membranosa
 - d. Glomerulonefritis aguda postinfecciosa
 - e. Nefroesclerosis hipertensiva
3. ¿Qué otros exámenes de apoyo diagnóstico le permitirían afinar el diagnóstico con mayor probabilidad?
 - a. Cuantificación de inmunoglobulinas
 - b. Anticuerpos anti-DNA
 - c. Complemento C3
 - d. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
 - e. Anticuerpos anti mitocondriales

Respuestas correctas:

1. (d): El hallazgo más relevante del caso clínico es el deterioro de filtración glomerular severo en tres meses de evolución (creatinina 0,8 a 3,1 mg/dL) asociado a elementos inflamatorios en el examen de orina (microhematuria y proteinuria). La paciente no cumple con los criterios de síndrome nefrítico (edema e hipertensión arterial), síndrome nefrótico (proteinuria masiva e hipoalbuminemia) y, dado que existe disfunción renal, las otras dos alternativas (c y e) no describen la situación global de la enferma.
2. (a): La micropoliangeítis es una de las principales causas de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Las alternativas b y c son causas de síndrome nefrótico. La glomerulonefritis aguda causa un síndrome nefrítico y, aunque, podría ocasionar una GNRP, ella aparece en el contexto de un síndrome nefrítico que esta enferma no tiene. La nefroesclerosis hipertensiva es lentamente progresiva en lo que a deterioro de filtración glomerular se refiere y su examen de orina es anodino.
3. (d): La determinación de la presencia de ANCA es el examen serológico más importante en el diagnóstico diferencial de las GNRP. La cuantificación de inmunoglobulinas tiene un rol en el diagnóstico de la enfermedad de Berger

y los anti-DNA son específicos, pero relativamente poco sensibles en el diagnóstico del lupus eritematoso generalizado. Los niveles de C3 son muy útiles en la primera aproximación diagnóstica de las enfermedades glomerulares, pero no permiten realizar un diagnóstico certero. Los anticuerpos anti-mitocondriales no cumplen ningún rol en el diagnóstico de las glomerulopatías.