

Glomerulonefritis Membranoproliferativa

Gema Fernández Juárez^a, Javier Villacorta Pérez^b

^a Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

^b Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Enlaces de Interés

- [Manejo y tratamiento de enfermedades glomerulares \(Parte 2\): Conclusiones KDIGO](#)

Fecha actualización: 09/02/2022

TEXTO COMPLETO

La Glomerulonefritis membranoproliferativa (GnMP también llamada Glomerulonefritis mesangiocapilar, incluye un grupo de nefropatías glomerulares poco frecuentes que comparten una lesión histológica característica, y que pueden originarse por muy diversos mecanismos patogénicos. Deberíamos considerar a la GnMP más como una lesión que como una enfermedad como tal, y el hallazgo de este patrón histológico en una biopsia renal obliga a comenzar un proceso diagnóstico etiológico.

El patrón glomerular característico consiste en hiper celularidad mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular e interposición mesangial en la pared capilar, adoptando con frecuencia el glomérulo un aspecto lobulado. Estos cambios en la microscopía óptica se producen como resultado del depósito de inmunoglobulinas, factores del complemento o ambos, en la pared capilar y en el mesangio.

Aunque algunas enfermedades asociadas al patrón de GnMP son bien conocidas, avances recientes en los mecanismos patogénicos y la identificación de su asociación con otras patologías, han motivado un cambio en la clasificación histológica y en el enfoque diagnóstico y terapéutico de esta glomerulonefritis [1].

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de GnMP ha disminuido a lo largo de los años en Europa y EEUU, como lo muestran los estudios de biopsias renales, con una prevalencia actual del 1 al 4%. En España supone, según datos del Registro Español de Enfermedades Glomerulares, el 4% de la patología glomerular biopsiada, y constituye la cuarta causa de enfermedad renal terminal secundaria a glomerulonefritis. Por el contrario, esta patología es una de las más frecuentes en países en vías de desarrollo (Asia, África y Sudamérica), con frecuencias que varían entre el 20 y el 50% en las series de biopsia renal. Las formas idiopáticas son más prevalentes en población infantil y adultos jóvenes, frente a las formas secundarias que se diagnostican con más frecuencia en la edad adulta [2].

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

Clásicamente, la GnMP se ha clasificado de acuerdo a los hallazgos de la microscopia electrónica (ME) en tres tipos:

Tipo 1: es la forma más frecuente y se caracteriza por la presencia de depósitos inmunes en el mesangio y en el subendotelio. Estos depósitos posiblemente proceden en casi todos los casos de inmunocomplejos circulantes.

Tipo 2: (también llamada enfermedad de depósitos densos) se caracteriza por la presencia de depósitos continuos a lo largo de la membrana basal del glomérulo, túbulos y capsula de Bowman

Tipo 3: se caracteriza por la presencia de depósitos subepiteliales, mesangiales y subendoteliales.

Posteriormente se propuso una nueva clasificación de acuerdo a los hallazgos de la inmunofluorescencia (IF). Esta nueva clasificación, a diferencia de la anterior, no es un mero índice morfológico, sino que añade importantes implicaciones etiológicas y patogénicas. Se proponen dos tipos de GnMP (Figura 1):

- GnMP mediada por inmunocomplejos: se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos y elementos del complemento
- GnMP mediada por complemento: se caracteriza por el depósito de componentes del complemento en ausencia de inmunocomplejos.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

En la GnMP el daño renal inicial ocurre por el depósito de inmunoglobulinas, elementos del

complemento o ambos en el mesangio y en el endotelio capilar. Este depósito desencadena la llegada de células inflamatorias y el subsiguiente daño inflamatorio (celular o proliferativo). En una fase reparativa posterior, se generará nueva matriz mesangial (expansión mesangial) y una nueva membrana glomerular que, en conjunto, ofrece la típica imagen de expansión mesangial y doble contorno de la membrana basal de la microscopia óptica. Las alteraciones mesangiales varían de unos pacientes a otros, aunque tienden a ser uniformes entre los glomérulos de una biopsia. A veces el componente exudativo es tan importante que puede sugerir una Gn postinfecciosa.

La presencia de trombos hialinos en el interior de las luces capilares obliga a descartar la crioglobulinemia o el LES, responsable del patrón histológico membranoproliferativo. Los trombos hialinos no constituyen trombos verdaderos sino agregados de inmunocomplejos que rellenan las luces capilares.

La IF permite distinguir si el daño renal de la GnMP ha sido iniciado por inmunocomplejos o por disregulación de la vía alterna del complemento. De forma genérica, en la primera encontramos depósitos de inmunoglobulinas y factores del complemento de la vía clásica y en la segunda encontramos depósitos mayoritarios de C3. Estos hallazgos son los pilares fundamentales en los que se sustenta la nueva clasificación (Figura 2).

Así, la GnMP asociada a gammapatía monoclonal muestra inmunoglobulinas monotípicas con restricción a cadenas ligeras lambda o kappa. La GnMP asociada a infección por VHC típicamente muestra IgM, IgG, C3, kappa y lambda. En el caso de las formas asociadas a enfermedades autoinmunes con frecuencia se observan inmunoglobulinas y proteínas del complemento, IgG, IgM, IgA, C1q, C3 y kappa y lambda. La GnMP mediada por complemento, se caracteriza por depósitos de C3 en el mesangio y en la pared capilar, con ausencia de marcados depósitos de inmunoglobulinas (Figura 3). El microscopio electrónico (ME) revela típicamente depósitos mesangiales y subendoteliales y en algunos casos, intramembranosos y subepiteliales. Esta técnica es incapaz de distinguir entre GnMP mediada por inmunoglobulinas o por complemento. Hay que mencionar que podemos observar un patrón de GnMP sin depósitos inmunes ni de complemento en casos de microangiopatía trombótica cuya patogénica implica un daño endotelial como generador de la glomerulonefritis.

CLINICA

Los pacientes con GnMP pueden presentar una enorme variedad de síntomas y signos, desde

microhematuria aislada con o sin proteinuria, hasta la presencia de síndrome nefrótico, sin que exista ninguna relación entre la forma patológica y la forma de presentación. Únicamente en la enfermedad por depositos densos (DDD) se han descrito asociaciones con lipodistrofia parcial y alteraciones oculares en forma de retinopatía con aparición de drusas, neovascularización y degeneración macular. Si bien se pueden observar formas rápidamente progresivas, la evolución habitual es la lenta progresión de la enfermedad renal.

FORMAS DE GN MEMBRANOPROLIFERATIVAS GnMP mediada por inmunocomplejos

La GnMP mediada por complejos inmunes se produce por la presencia de una antigenemia persistente que genera la formación de complejos antígeno-anticuerpo circulantes. Los complejos desencadenan la activación de la vía clásica del complemento y el depósito de varios de sus factores junto con inmunoglobulinas en la membrana basal y el mesangio, siguiendo el patrón característico de GnMP. Diversas enfermedades podrían inducir este efecto.

GnMP asociada a VHC

La afectación glomerular que se asocia con más frecuencia a la infección por VHC es la crioglobulinemia tipo II, cuyo patrón histológico suele ser de GnMP tipo I. La asociación de infección por VHC y GnMP sin crioglobulinemia resulta menos frecuente y evidente.

El tratamiento de la GnMP asociada al VHC va encaminado a reducir o eliminar la replicación viral, y disminuir secundariamente la formación y el depósito glomerular de inmunocomplejos con el virus. El principal factor pronóstico es la respuesta viral sostenida al menos 12 meses tras finalizar el tratamiento. En los últimos años, el tratamiento con antivirales de acción directa ha demostrado conseguir respuesta viral sostenida en el 99-95% de los casos, dependiendo del genotipo y de la situación previa del paciente.

La indicación y duración de distintas combinaciones de tratamiento antiviral excede el objetivo de este capítulo [3], sin embargo, es importante destacar que el uso de algunos de estos fármacos como el sofosbuvir, un inhibidor de la nucleosin polimerasa, con un excelente perfil de eficacia en los seis genotipos y muy baja resistencia asociadas, está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min [4].

En enfermos con GnMP asociada a VHC que cursan con un brote agudo severo (insuficiencia renal rápidamente progresiva y síndrome nefrítico) o afectación de un órgano vital, se debe plantear tratamiento inmunosupresor y demorar el tratamiento antiviral unos meses hasta el control del

cuadro agudo.

En estos casos, clásicamente el tratamiento con corticoides y ciclofosfamida fue el tratamiento de elección. Sin embargo, el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) ha mostrado ser beneficioso en dos ensayos controlados [5] [6]. Su mejor tolerancia frente a la ciclofosfamida y el hecho de que ocasiona una menor reactivación de la replicación viral hace que las guías recomienden su empleo en las situaciones previamente mencionados.

En caso muy severos (hemorragia pulmonar, afectación renal severa) debemos considerar la asociación de plasmaféresis. Si bien la evidencia que sustenta su uso deriva de pequeñas series y de casos clínicos, su teórico papel removiendo crioglobulinas circulantes justificaría su utilización, en espera de que el tratamiento inmunosupresor realice su efecto. La plasmaféresis no limita la síntesis de crioglobulinas y por tanto, el porcentaje del criocito no es un buen marcador para medir su eficacia, siendo la evolución clínica y analítica un mejor indicador. En la mayoría de las series la pauta planificada ha sido de plasmaféresis a días alternos hasta mejoría clínica o completar entre 7 y 10 sesiones.

GnMP asociadas a otras infecciones

Además de las infecciones virales, las infecciones bacterianas crónicas (principalmente la endocarditis, la infección del shunt y los abscesos), las micosis y las infecciones parasitarias se asocian con la aparición de GnMP, sobre todo en el mundo en desarrollo. Los microorganismos que se han vinculado a esta glomerulonefritis incluyen el Estafilococo, Micobacterias, Estreptococo, Propionibacterium acnes, Mycoplasma pneumoniae, Brucella, Coxiella burnetii, Nocardia, Meningococo, Plasmodium y Schistosoma. El tratamiento en todos estos casos de GnMP es únicamente antimicrobiano. La erradicación de la infección repercutirá en el control del proceso glomerular.

Disproteinemias

En los últimos años, varios estudios han vinculado la presencia de procesos monoclonales con el patrón histológico de GnMP [7]. En 2004, se describió un patrón de GnMP secundario al depósito monotípicos de inmunoglobulinas (con restricción de subclase y subtipo de cadena ligera) [8]. En una serie de 37 pacientes con dicho patrón histológico, un tercio de los enfermos presentaban proteína monoclonal circulante [9]. Posteriormente la serie se amplió a 126 pacientes con patrón GnMP y observaron que, tras excluir los pacientes que presentaban infección crónica, el 41% tenían

algún tipo de gammapatía monoclonal, evaluado mediante electroforesis e inmuno fijación en suero, orina o ambas. El estudio de las biopsias de médula ósea en estos enfermos reveló una gran variedad de condiciones: gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) en la mayoría de los casos (50%), linfoma de células B de bajo grado, linfoma linfoplasmacítico, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple. Los autores acuñaron el término "gammapatía monoclonal asociada a GnMP" para los pacientes con GMSI sin criterios de mieloma en la biopsia medular, dado que el término GMSI implica por definición la ausencia de afectación orgánica [10]. Este estudio mostró el vínculo estrecho existente entre disproteinemias y este tipo de glomerulonefritis, cuya asociación resultó ser más frecuente que la presencia del VHC.

La aparición de la GnMP puede ser, por tanto, el debut de un proceso linfoplasmocítico oculto, lo cual pone de relieve la importancia de realizar estudios electroforéticos en sangre y orina en pacientes con GnMP, así como despistajes periódicos mediante sedimento urinario en enfermos ya diagnosticados de disproteinemias, independientemente de cuál sea su grado de afectación de la médula ósea.

Aunque el patrón membranoproliferativo es visto con frecuencia en paciente con disproteinemias, no es exclusivo y podemos encontrar patrones de depósito de cadenas ligeras, cadenas pesadas o inmunoglobulina intacta, muy variados, siendo su punto común la restricción para una cadena ligera en la inmunofluorescencia.

Es importante la realización de estudios de inmunofluorescencia en parafina mediante técnica de digestión con pronasa en las biopsias de pacientes con GnMP asociada a paraproteína circulante en las que los estudios de IFD son negativos o poco expresivos [11]. Esta técnica permite desenmascarar depósitos monoclonales que, debido a que presentan una disposición diferente de los epítomos, no permite la unión antígeno-anticuerpo necesaria para su identificación mediante las técnicas de inmunofluorescencia convencional. Así mismo, se recomienda la realización de microscopía electrónica ya que puede revelar en un porcentaje pequeño de casos la presencia de depósitos organizados fibrilares o tubulares.

La terapia implicaría el tratamiento de los desórdenes subyacentes, que en el caso del mieloma y de los procesos linfoproliferativos es el tratamiento quimioterápico hematológico indicado en cada caso. El enfoque terapéutico en los pacientes con gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) no está tan bien definido. Cuando asocia un pico monoclonal en sangre o en orina, los resultados de los escasos estudios realizados hasta ahora, recomiendan el uso de quimioterapia: si el pico monoclonal

corresponde a IgM posiblemente el tratamiento debe estar basado en rituximab (similar al tratamiento indicado en el Waldestrom), mientras que cuando el pico monoclonal corresponda a IgG o IgA, un régimen basado en dexametasona, ciclofosfamida y bortezomib sea el tratamiento de elección. En casos de GMSR sin identificación de pico monoclonal, la indicación de tratamiento hematológico es más dudosa, y se debería reservar a aquellas situaciones en las que existe progresión renal a pesar del tratamiento con bloqueo del sistema renina angiotensina.

Enfermedades autoinmunes

La GnMP se asocia a diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo al lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y la enfermedad mixta del tejido conectivo. La clínica sistémica extrarrenal asociada a la presencia de los anticuerpos específicos de cada entidad orienta a la etiología específica de la GnMP secundaria a una enfermedad autoinmune. El tratamiento en estos casos consiste en la terapia inmunomoduladora eficaz en el control de la enfermedad de base.

Otras causas

Se considera GnMP idiopática aquella cuyo daño está mediado por inmunocomplejos, y en la que no se ha conseguido identificar el antígeno responsable. Aunque no está bien establecida la incidencia real de esta forma, una evaluación diagnóstica completa permite establecer el origen de los inmunocomplejos en la mayoría de los casos, siendo por tanto muy infrecuente el diagnóstico de formas idiopáticas [12] (Tabla 1). En cuanto a su tratamiento las guías clínicas actuales recomiendan un ciclo corto de esteroides y, en caso de no observar respuesta o asociar deterioro de función renal, asociar micofenolato sódico al tratamiento esteroideo, quedando reservado la ciclofosfamida o el rituximab para las formas rápidamente progresivas con presencia de proliferación extracapilar asociada [13].

GnMP mediada por complemento

Es menos frecuente que la mediada por inmunocomplejos y resulta de la disregulación y continua activación de la vía alternativa del complemento. Esta glomerulonefritis se produce por el depósito de complemento en el mesangio y a lo largo de la pared capilar. La IF del riñón identifica la presencia mayoritaria de C3, con ausencia o mínima presencia de inmunoglobulinas. Por ello ha recibido el nombre de Glomerulopatía C3. Aunque el patrón histológico típico de la Glomerulopatía C3 es el característico de la GnMP, también se han descrito otros patrones consistentes en proliferación mesangial o proliferación difusa (exudativa). Su característica fundamental es la

presencia de C3 en ausencia de depósitos significativos de Inmunoglobulinas [14].

Según el patrón mostrado en el ME, dentro de este tipo de Gn se distinguen dos entidades: Enfermedad de Depósito Denso (EDD) y glomerulopatía C3 (GnC3) propiamente dicha. En la primera los depósitos se localizan intramembrana y en la segunda se localizan en el subendotelio y en el mesangio con pocos depósitos subepiteliales. Se ha especulado que estas diferencias morfológicas solo reflejarían diferentes puntos o grados en la disregulación de la vía alternativa del complemento o del complejo de ataque de membrana, y que estaríamos ante un continuum de la misma enfermedad. El término, glomerulopatía C3 se usa con frecuencia para ambas entidades [15]

De hecho, en ambos tipos se han descrito mutaciones genéticas comunes de los componentes-reguladores de la vía alternativa del complemento o anticuerpos frente a ellos [16]. Así, mutaciones en proteínas que regulan la actividad y ensamblaje de la C3 convertasa y la degradación de C3b, tales como factor H, I y B y la proteína 5 relacionada con el factor H han sido implicados. Algunos polimorfismos genéticos de los factores H y B, la proteína cofactor de membrana y C3 también se han asociado a la Glomerulopatía C3. Aproximadamente en el 71% de los pacientes se han encontrado anormalidades adquiridas (C3NeF) o hereditarias (mutaciones) de la vía alternativa del complemento, siendo la anormalidad más frecuente la presencia de C3NeF, un autoanticuerpo dirigido contra la C3 convertasa [17].

A pesar de los múltiples factores genéticos descritos hasta ahora, la GnMP asociada a alteraciones en el complemento con frecuencia se desarrolla en la época tardía de la vida, sugiriendo que son necesarios otros factores ambientales. Así, cuando aparece un instigador adicional a la activación del complemento, como pueda ser un proceso infeccioso, se activa el daño glomerular. Esto podría explicar los episodios de hematuria macroscópica asociada a infecciones agudas, presente en muchos pacientes con GnMP. Por otro lado, la GnMP no se desarrolla en todos los miembros afectados de familias de alto riesgo genético. Existe un capítulo completo dedicado a esta entidad, por lo que remitimos al mismo para ampliar la información.

Patrón de GnMP sin inmunoglobulinas ni depósitos de complementos

Un patrón histológico que remeda el patrón de GnMP al microscopio óptico puede ser visto en otras entidades. En concreto, puede verse en la fase de recuperación de la microangiopatía trombótica, el síndrome antifosfolípido, la nefropatía asociada al trasplante de medula ósea, la nefropatía crónica del injerto, la nefritis por radiación y la hipertensión maligna.

La causa común del patrón de GnMP en estos pacientes es el daño endotelial seguido de los cambios reparativos que le confieren este característico patrón. Sin embargo, en la IF no se observan depósitos significativos de inmunoglobulinas ni de complemento. En la ME no aparecen depósitos densos en la pared capilar.

EVALUACIÓN

La hipocomplementemia es común a todos los tipos de GnMP. Niveles bajos de C3 y C4 son más frecuentes en la GnMP asociada a inmunocomplejos, mientras que niveles bajos de C3 y normales de C4 se encuentran con más frecuencia en las formas asociadas a disfunción de la vía alternativa del complemento, sobre todo en la fase aguda. No obstante, la presencia de niveles normales de C3 no excluye esta patología

La estrategia diagnóstica está resumida en la (Figura 4). Cuando la biopsia renal muestra un patrón de GnMP con depósitos de inmunoglobulinas estaría indicado descartar la asociación con un proceso infeccioso, enfermedad autoinmune, o la presencia de gammapatía monoclonal u otros procesos Infoplasmocitarios, sobre todo si hay restricción en las inmunoglobulinas de la biopsia renal. La batería de pruebas a realizar incluye estudios microbiológicos, inmunológicos y pruebas de electroforesis e inmunofijación, que se resume en la (Tabla 1).

Si por el contrario los depósitos son fundamentalmente de C3 (con mínimos depósitos o sin presencia de inmunoglobulinas) estaría indicado realizar un estudio para detectar anomalías de la vía alternativa del complemento. La evaluación inicial de la vía alternativa del complemento debería incluir niveles séricos de complemento, del complejo de ataque de membrana, estudio funcional de la vía alternativa del complemento seguido de estudio genético en búsqueda de mutaciones o variantes alélicas y determinación de anticuerpos frente a proteínas reguladoras, entre ellos el C3NEF. La mayor parte de estas determinaciones, no se realizan en los laboratorios habituales y deben ser remitidos a laboratorios de referencia (Tabla 2). En el caso de Glomerulopatía C3 con patrón DDD, se debería explorar la presencia de drusas oculares o signos de lipodistrofia. A pesar de haber realizado una extensa evaluación, la etiología puede continuar siendo desconocida en un pequeño porcentaje de casos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las GnMP estará condicionado por la enfermedad subyacente como se ha ido describiendo en las secciones anteriores. Por ello, es fundamental realizar una evaluación profunda

para establecer el diagnóstico etiológico que guiará la actitud terapéutica.

Respecto a la GnMP idiopática, existe escasa evidencia acerca del tratamiento y los pocos estudios controlados han sido realizados en población infantil. La terapia está condicionada por la severidad del daño renal: así pues, pacientes con función renal conservada y proteinuria no nefrótica pueden ser manejados con inhibidores del SRA para control de la tensión arterial y la proteinuria. Las guías clínicas recomiendan el tratamiento inmunosupresor en enfermos con fallo renal progresivo, síndrome nefrótico persistente o afectación histológica severa (proliferación extracapilar difusa). Los esteroides en monoterapia no se han estudiado en adultos; en niños demostraron eficacia al enlentecer la progresión renal y reducir la proteinuria; no obstante, las limitaciones metodológicas de los estudios, la aparición tardía de la respuesta y los efectos secundarios ensombrecen en cierta medida los resultados obtenidos.

Actualmente las guías clínicas recomiendan un ciclo de tratamiento esteroideo para los casos que presenten síndrome nefrótico persistente o deterioro de función renal. En los casos que no exista respuesta, basándose en estudios observacionales, plantean adicionar un segundo fármaco inmunosupresor, micofenolato sódico en el caso de que exista deterioro de función renal o tacrolimus en síndrome nefrótico con función renal preservada [17]. En las formas rápidamente progresivas con presencia de proliferación extracapilar en la biopsia se sigue considerando la pauta consistente en esteroides y ciclofosfamida o esteroides y rituximab. Finalmente, el tratamiento antiagregante que se estudió en varios ensayos clínicos, demostró ser beneficioso en el enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal y el descenso de la proteinuria inicialmente, pero la tasa de eventos hemorrágicos fue elevada y no se confirmaron dichos efectos beneficiosos en el seguimiento a largo plazo.

RECIDIVA DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

La GnMP con frecuencia recurre tras el trasplante renal. El porcentaje se sitúa entre el 27 y el 56 % dependiendo de las series. En un reciente estudio, en el que se excluían la forma de depósito denso (DDD), la recurrencia ocurrió en el 41% (el 36% se correspondía a formas asociadas a gammapatías monoclonales). En este último caso, las recaídas fueron precoces y severas. La hipocomplementemia fue un marcador precoz de recaída. Existen pocos datos para la enfermedad de depósitos densos, la recidiva parece que es universal con pérdida del injerto en el 50% de los casos a los 5 años.

TABLAS

Evaluación clínica
Anamnesis dirigida a la búsqueda de foco infeccioso, neoplasia oculta o enfermedad autoinmune.
Exploración física con especial atención a la presencia de lesiones de piel o mucosas, soplos cardiacos, existencia de adenopatías, masas u organomegalias.
Estudios analíticos
Serologías VHC, VHB y VIH. PCR de virus Hepatitis B y C en sangre.
Electroforesis e inmunofijación en sangre y orina. Determinación de cadenas libres en sangre y orina y cociente kappa/lambda.
Estudio inmunológico: Ac antinucleares, Ac anti-DNA, Factor reumatoide, crioglobulinas, complemento, Ac anti-Ro (SS-a), Ac anti-La (SS-b) y Ac anti-RNP.
Estudios microbiológicos: hemocultivos y cultivo de foco infeccioso en función de la clínica. Mantoux según factores de riesgo epidemiológico.
Otros: bioquímica hepática, proteína C, VSG y extensión de sangre periférica.
Otros estudios
Rx Tórax y ecografía abdominal; serie ósea y gammagrafía si presencia de clínica osteoarticular no estudiada previamente; fondo de ojo.

Tabla 1. Estudio de las GnMP mediadas por inmunocomplejos

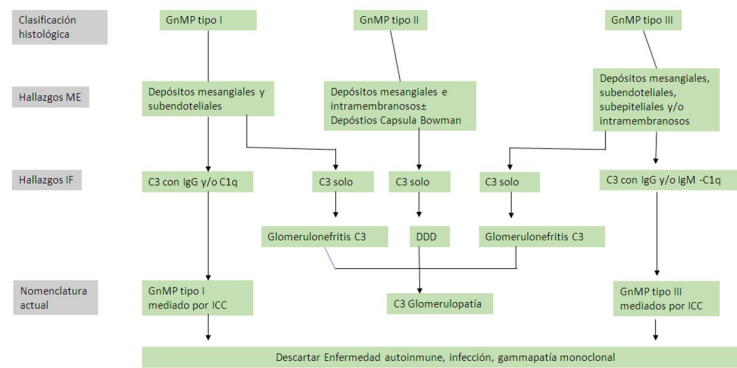


Figura 1. Relación entre la clasificación histórica y moderna de la GnMP. Adaptado Cook HT et al. Nat Rev Nephrol 2014.

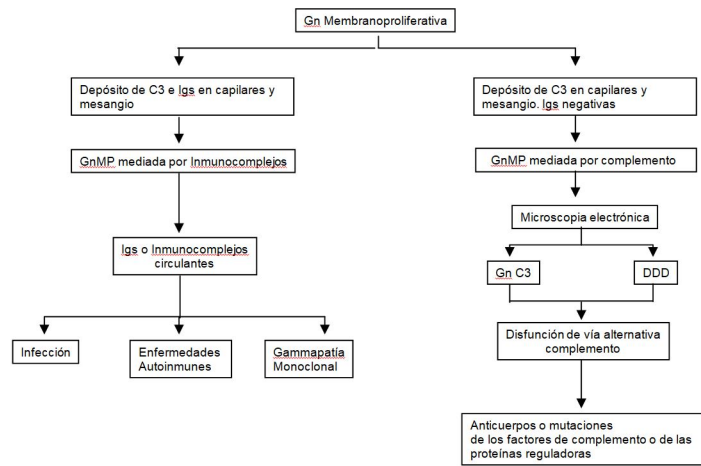
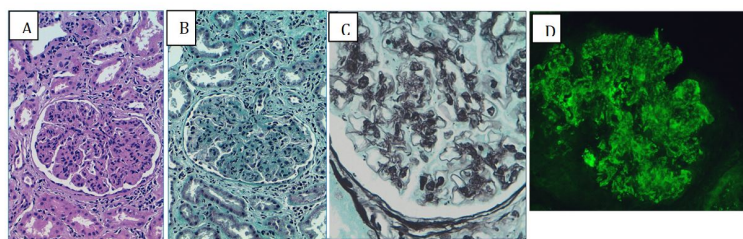


Figura 2. Clasificación de la GnMP según los hallazgos de la Inmunofluorescencia DDD (enfermedad de depósito denso). GnC3 Glomerulopatía C3. Igs: inmunoglobulinas. Gn: glomerulonefritis



Panel A. Glomérulo de aspecto lobulado con aumento difuso de matriz y celularidad mesangial. (Hematoxilina & Eosina. 20x)

Panel B. Glomérulo de aspecto lobulado con aumento difuso de matriz y celularidad mesangial (Tricrómico de Masson. 20x)

Panel C. Imagen de "doble contorno" por interposición mesangial en la membrana basal. (Plata-metamina 63x)

Panel D. Inmunofluorescencia directa: depósito granular de IgG a nivel parietal y mesangial.

Figura 3.

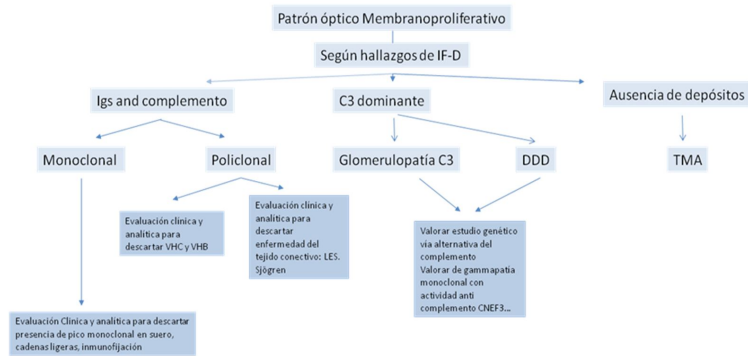


Figura 4. Relación entre histología y etiología. Adaptado de Masani et al. CJASN 2014;9:600-8

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis ¿A new look at an Old entity. N Engl J Med 2012;366:1119-1131. [Pubmed]
2. Nakagawa, N., Hasebe, N., Hattori, M. et al. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. Clin Exp Nephrol 2018; 22; 797¿807. [Pubmed]
3. Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection. Kalafateli M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 3. [Pubmed]
4. Pol S, Parlati L, Jadoul M. Hepatitis C virus and the kidney . Nat Rev Nephrol. 2018 Nov 19 [Pubmed]
5. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:3054. [Pubmed]
6. Montero N, Favà A, Rodriguez E, Barrios C, Cruzado JM, Pascual J, Soler MJ. Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 7;5 [Pubmed]
7. Masai R, Wakui H, Komatsuda A, et al. Characteristics of proliferative glomerulo-nephritis with monoclonal IgG deposits associated with membranoproliferative features. Clin Nephrol 2009; 72:46. [Pubmed]
8. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. Kidney Int 2004; 65:85. [Pubmed]
9. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D''Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. J Am Soc Nephrol. 2009 Sep;20(9):2055-64. [Pubmed]
10. Sethi S, Zand L, Leung N, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:770. [Pubmed]
11. Nars SH, Fidler ME, Said MS. Paraffin Immunofluorescence: A Valuable Ancillary Technique in Renal Pathology. Kidney Int Rep. 2018; 3(6): 1260¿1266. [Pubmed]

12. Fervenza FC, Sethi S, Glasscock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4288. [Pubmed]
 13. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2021; 100(4):1-276 [Pubmed]
 14. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Jan;11(1):14-22. [Pubmed]
 15. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr S, Theis JD, Dogan A, Simith R. C3 Glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities glomerular, proteomic profile, treatment and follow up. . *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):465-73 [Pubmed]
 16. Servais A, Hoël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Frovot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Fremieux-Bacchi V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82:454-464. [Pubmed]
 17. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;9(3):600-8. [Pubmed]
-