

Glomerulonefritis membranosa en un caso de artritis reumatoide no tratada con oro ni D-penicilamina

J.A. Álvarez^a, N. Vázquez^a, F. Mampaso^b y J. Orte^a

^aServicio de Reumatología y ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

El desarrollo de glomerulonefritis membranosa (GM) es relativamente frecuente en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con fármacos antirreumáticos de acción lenta (FARAL) como las sales de oro o la D-penicilamina. Por otro lado, se han descrito casos de GM en sujetos con esta enfermedad no tratados con dichos fármacos. Estos casos son poco frecuentes según la bibliografía revisada. Describimos un caso de AR que desarrolla una GM sin haber recibido previamente tratamiento con ningún tipo de FARAL.

Palabras clave: Glomerulonefritis membranosa. Artritis reumatoide. Fármacos antirreumáticos de acción lenta.

Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis not treated with gold salts or D-penicillamine

The development of membranous glomerulonephritis (MGN) is relatively frequent in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with slow-acting anti-rheumatic drugs (SAARD) such as gold salts or D-penicillamine. In addition, cases of MGN have been described in patients with RA without previous SAARD treatment. These cases are infrequent in the reviewed literature. We report a patient with RA who developed MGN without having previously received SAARD treatment.

Key words: Membranous glomerulonephritis. Rheumatoid arthritis. Slow-acting anti-rheumatic drugs.

Correspondencia: Dr. J.A. Álvarez Gil.
Urbanización Playa Salobreña, bloque 3, 3.^o F.
18680. Salobreña. Granada. España.

Manuscrito recibido el 2-04-2002 y aceptado el 4-06-2002.

Introducción

La AR es una enfermedad sistémica caracterizada por una inflamación articular de evolución crónica que se puede acompañar de un amplio abanico de manifestaciones extraarticulares, entre las cuales se encuentran las complicaciones renales. Éstas son relativamente frecuentes¹ y, en la mayoría de las ocasiones, suelen estar relacionadas con tratamientos recibidos —nefropatía por antiinflamatorios no esteroideos, GM por sales de oro o D-penicilamina— o bien son complicaciones de la enfermedad con amiloidosis o vasculitis. Por otro lado, se ha postulado la existencia de una lesión glomerular específica en la AR. Esto se ha confirmado en estudios con biopsias y autopsias, donde se han encontrado diversos tipos de lesiones glomerulares²⁻⁶, que incluyen glomerulonefritis mesangiales⁷⁻¹⁰, proliferativas⁴, membranosas^{7,11-17} y membranoproliferativas¹⁸ sin aparente relación causal con terapias antirreumáticas ni con amiloidosis o vasculitis reumatoide. Presentamos un caso de glomerulonefritis en una paciente con AR seronegativa que no había sido tratada con ningún fármaco antirreumático de acción lenta.

Caso clínico

Mujer de 62 años de edad, hipertensa, afectada de AR seronegativa de 20 años de evolución. Su enfermedad se ha expresado en forma de poliartritis simétrica con afección de pequeñas articulaciones de las manos, las muñecas, los codos, las rodillas y las caderas, con limitación funcional progresiva por deformidades características, y precisó un recambio protésico de la cadera izquierda. Posteriormente, presentó un compromiso cervical, con erosiones en la apófisis odontoides y pinzamientos en las articulaciones occipito-atloaxoidea y atlanto-axoidea. La paciente sólo ha recibido tratamiento con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos por propia decisión, a pesar de aconsejarse tratamiento con diferentes FARAL por presentar criterios clínicos y analíticos de actividad de su enfermedad. Para el control de su hipertensión arterial ha recibido tratamiento con torasemida, enalapril, lecarnidipino y doxazosina.

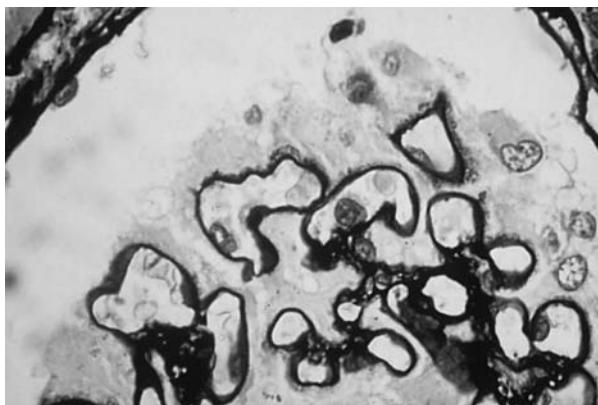


Figura 1. Asas capilares glomerulares que presentan numerosas proyecciones de la membrana basal separando y/o englobando depósitos subepiteliales (plata metenamina x1.100).

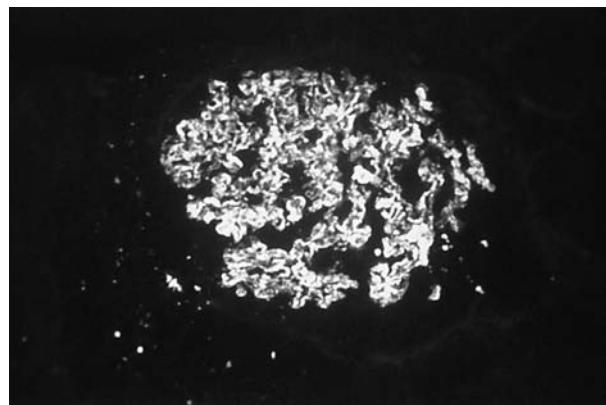


Figura 2. Inmunofluorescencia directa que demuestra la presencia de depósitos granulares en asas capilares periféricas de IgG (IF x300).

En los últimos 2 años se observó, de forma persistente, la presencia de proteinuria, que alcanzó cifras de 1,9 g en orina de 24 h. La paciente ingresó para el estudio de dicha proteinuria. Las pruebas de laboratorio evidenciaron una velocidad de sedimentación globular de 78 mm en la primera hora, un fibrinógeno de 520 mg/dl y una creatinina de 0,7 mg/dl (aclaramiento de creatinina de 77 ml/min). El examen urinario demostró proteinuria de 0,64 mg/min (0,9 g/24 h), 2.500 leucocitos/min y 3.000 hematíes/min; no se observaron cilindros. El estudio inmunológico constató la negatividad del factor reumatoide observado desde el inicio de la enfermedad y un título de anticuerpos antinucleares de 1/80. Los anticuerpos anti-ADN y ENA fueron negativos. El estudio del complemento estuvo dentro del rango normal. Las serologías para virus hepatotropos (VHB, VHC y citomegalovirus) sólo evidenció una infección antigua, no activa por el virus de la hepatitis B.

Se practicó una biopsia renal, en la que se observaron paredes capilares engrosadas con luces capilares libres en todos los glomérulos estudiados. Se identificaron abundantes depósitos proteicos fuchinófilos de localización subepitelial. No se observó proliferación mesangial ni depósito de material amiloide. Los túbulos, los vasos y el intersticio no presentaron alteraciones histológicas valorables (fig. 1). El estudio por inmunofluorescencia directa demostró la presencia de depósitos generalizados de IgG (3+), C3 (1+), pequeños y regulares en asas capilares periféricas, todo ello compatible con nefropatía membranosa (fig. 2).

Se realizó un cribado de posible cuadro neoplásico mediante TC toracoabdominal, mamografía y exploración ginecológica, cuyos resultados fueron negativos.

Actualmente, la paciente se mantiene asintomática desde el punto de vista nefrológico, mantiene una

buenía función renal y una discreta proteinuria no nefrótica, sin que se haya modificado el tratamiento que tomaba con anterioridad.

Discusión

La AR es una entidad clínica definida por una inflamación articular crónica que puede acompañarse de muy diversas manifestaciones extraarticulares, incluidas las renales. Estas alteraciones suelen ser poco sintomáticas y, aunque podemos encontrarnos con cualquier síndrome renal, consisten generalmente en hematuria y proteinuria¹. Cuando la proteinuria no es de rango nefrótico, la amiloidosis, la GM y la glomerulopatía mesangial aparecen con la misma frecuencia, muchas veces asociadas al empleo de FAME. La amiloidosis es la etiología más común cuando hay síndrome nefrótico^{5,7}. Casi dos tercios de los pacientes con AR y hematuria tienen una glomerulonefritis mesangial, aunque también podemos encontrarnos con amiloidosis, GM o casos de hematuria idiopática^{5,8,9}.

Se han propuesto varios posibles mecanismos patogénicos desencadenantes de la nefropatía en la AR, la mayoría de ellos basada en los hallazgos morfológicos encontrados en estudios de autopsias y biopsias^{1,3}, como la nefrosclerosis inespecífica o la hipercelularidad mesangial, que podrían estar provocadas por diversos mediadores químicos como las prostaglandinas. No obstante, es difícil comprobar si estos mecanismos son puestos en marcha por la propia AR o por otros estímulos, como la medicación empleada.

Es bien conocida la relación existente entre el tratamiento con diferentes FAME, como las sales de oro y la D-penicilamina, y el desarrollo de nefropatía membranosa en pacientes con AR¹⁹⁻²²; sin embargo, en los años setenta, algunos estudios de biopsias renales plantearon la hipótesis de una lesión

TABLA 1. Resumen de los estudios sobre glomerulonefritis membranosa y artritis reumatoide no tratada con oro ni penicilamina

Autor	Nº de casos	Presentación clínica	Duración de la AR (años)	Nº de casos seropositivos
Row et al (1975)	1	PP	?	?
Samuels et al (1977)	2	SN	15	2
Heaney et al (1978)	1	SN	5	1
Skrifvars et al (1979)	6	PP, H, A	1-32	5
Friedman et al (1980)	1	SN	1	1
Via et al (1984)	1 ^a	SN	?	1
Kingswood et al (1984)	2	?	?	2
Helin et al (1986)	1	PP	7	1
Honkanen et al (1987)	4	PP, SN, H	3-22	3
Higuchi et al (1987)	1	SN	2	1
Adu et al (1993)	5 ^b	PP, SN, H	1-20	4
Helin et al (1995)	2 ^c	?	?	?
Nakano et al (1998)	9 ^d	?	?	?
Álvarez et al (2001)	1	PP	20	0

AR: artritis reumatoide; PP: proteinuria persistente; SN: síndrome nefrótico; H: hematuria; A: asintomático. ^aEste paciente tiene una afección renal por el virus de la hepatitis B. ^bIncluye pacientes que recibieron la medicación 13 años antes. ^cUno de los dos pacientes presenta amiloídos renal. ^dTres de los 9 pacientes recibieron la medicación un año antes.

glomerular propia de la enfermedad con independencia de la medicación recibida.

En 1975, Row et al²³ describieron el caso de un paciente afectado de AR que desarrolló GM sin haber recibido previamente tratamiento con oro ni penicilamina. Este hallazgo fue confirmado posteriormente por otros autores^{5,6,8,10-17}; algunos de ellos sugieren que la afección renal es expresión de la enfermedad reumatoide¹³.

En contraposición a estos resultados, otros autores sólo encuentran casos de GM en pacientes que previamente hubieran sido tratados con sales de oro o D-penicilamina^{3,7,9}.

En la bibliografía revisada encontramos un total de 36 casos de GM en pacientes con AR no tratada con sales de oro o D-penicilamina, de los que podrían excluirse 3 que habían recibido tratamiento y lo habían suspendido al menos un año antes del desarrollo de la afección renal, otro con lesión renal producido por el virus de la hepatitis B y otro más que presentaba depósito de amiloide en la biopsia renal.

El tiempo de evolución de la artritis desde su diagnóstico hasta el desarrollo del cuadro nefrológico fue muy variable, entre uno y 32 años. La aparición de nefropatía fue más frecuente en las formas seropositivas. En los casos de AR con GM revisados, la determinación sérica del factor reumatoide fue positiva en 21 de 24 de los casos en los que se consigna su valor. La glomerulonefritis cursó con proteinuria (con frecuencia de rango nefrótico) y/o hematuria; no encontramos ningún caso que desarrollara insuficiencia renal (tabla 1). El curso evolutivo de este tipo de glomerulonefritis suele ser benigno y, tras años de seguimiento, los pacientes conservan una buena función renal^{13,17}.

En el caso de nuestra paciente, la enfermedad articular llevaba 20 años de evolución, era seronegati-

va y reunía los criterios de clasificación del American College of Rheumatology para AR. El cuadro renal se expresó en forma de proteinuria persistente sin síndrome nefrótico. La paciente mantuvo en todo momento una buena función renal.

Para concluir, en nuestra revisión bibliográfica hemos encontrado casos de GM en pacientes con AR que no habían recibido tratamiento con sales de oro ni D-penicilamina; no obstante, no existen estudios controlados que permitan afirmar que la glomerulonefritis sea el resultado de la misma actividad de la AR, es decir, que se trate de una glomerulonefritis reumatoidea.

Bibliografía

- Francisco FM. La afección renal en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol 1998;25:23-37.
- Ramírez G, Lambert R, Bloomer HA. Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis. Nephron 1981;28:124-6.
- Boers M, Croonen AM, Dijkmans BAC, Breedveld FC, Eulderink F, Cats A, et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. Ann Rheum Dis 1987;46:658-63.
- Davis JA, Cohen AH, Weisbart R, Paulus HE. Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1979;22: 1018-23.
- Helin H, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. Arthritis Reum 1995;38:242-7.
- Nakano M, Ueno M, Nishi S, Shimada H, Hasegawa H, Watanabe T, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Nephrol 1998;50:154-60.
- Sellars L, Siamopoulos K, Wilkinson R, Leohapand T, Morley AR. Renal biopsy appearances in rheumatoid disease. Clin Nephrol 1983;20:114-20.
- Helin H, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Mild mesangial glomerulopathy- a frequent finding in rheumatoid arthritis patients with haematuria or proteinuria. Nephron 1986;42:224-230.

9. Hordon LD, Sellars L, Morley AR, Wilkinson R, Thompson M, Griffiths ID. Haematuria in rheumatoid arthritis: an association with mesangial glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:440-3.
10. Adu D, Berisa F, Howie AJ, Emery P, Bacon PA, McConkey B, et al. Glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:1008-11.
11. Via CS, Hasbargen JA, Moore J Jr, Redfield R, Antonovych TT. Rheumatoid arthritis and membranous glomerulonephritis: a role for immune complex dissociative techniques. *J Rheumatol* 1984;11:342-7.
12. Higuchi A, Suzuki Y, Okada T. Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis unassociated with gold or penicillamine treatment. *An Rheum Dis* 1987;46:488-90.
13. Samuels B, Lee JC, Engelman EP, Hopper J Jr. Membranous nephropathy in patients with rheumatoid arthritis: relationship to gold therapy. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:319-27.
14. Skrifvars B. Immunofluorescence study of renal biopsies in chronic rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1979;8:241-7.
15. Kingswood JC, Banks RA, Tribe CR, Owen-Jones J, Mackenzie JC. Renal biopsy in the elderly: clinicopathological correlations in 143 patients. *Clin Nephrol* 1984;22:183-7.
16. Friedman R, Gallo GR, Buxbaum JN. Renal disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:781-3.
17. Honkanen E, Törnroth T, Pettersson E, Skrifvars B. Membranous glomerulonephritis in rheumatoid arthritis not related to gold or D-penicillamine therapy: a report of four cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 1987;27:87-93.
18. Ting HC, Wang F. Mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis and rheumatoid arthritis. *BMJ* 1977;1:270-1.
19. Neild GH, Gärtner HV, Bohle A. Penicillamine induced membranous glomerulonephritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1979;28:79-90.
20. Plaza JJ, Herrero G, Barat A, Loutaif JJ, Hernando L, Vallado P, et al. Membranous glomerulonephritis as a complication of oral gold therapy. *Ann Intern Med* 1982;97:563-4.
21. Hall CL, Fothergill NJ, Blackwell MM, Harrison PR, Mackenzie JC, MacIver AG. The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients. *BMJ* 1987;295:745-8.
22. Hall CL. Gold nephropathy. *Nephron* 1988;50:265-72.
23. Row PG, Cameron JS, Turner DR, Evans DJ, White HRH, Ogg CS, et al. Membranous nephropathy. Long term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975;44:207-