

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

Revisão Anatomo-Clínica de 17 Casos

VICTOR FARIA, ELISIO DE CARVALHO, BERTA M. QUINTAS

Serviços de Anatomia Patológica e Nefrologia do Hospital de S. João, Porto, Portugal.

RESUMO

Neste trabalho estudam-se 17 casos de glomerulonefrite membranoproliferativa segundo um mesmo protocolo de observação anatomo-clínica e analítica. Tomaram-se como parâmetros os subtipos I, II e III, caracterizados a nível ultrastrutural, a expressão histológica das lesões glomerulares — carácter difuso ou focal, crescentes epiteliais, polimorfonucleares, hialinização — e os valores a quando da primeira observação, de alguns parâmetros clínico-analíticos como hematuria, proteinúria, fracções do complemento, hipertensão arterial e função renal. A correlação destes parâmetros com a evolução clínica dos doentes não sugere a individualização da glomerulonefrite de tipo II como entidade própria pelo contrário, parece ser o tipo I aquele que evidencia comportamento biológico mais agressivo e diferente dos restantes. Também a avaliação do valor prognóstico de cada um dos parâmetros estudados não parece, com excepção do grau nefrótico e da hialinização glomerular ter, isoladamente, significado.

SUMMARY

Membranoproliferative glomerulonephritis — review

In this paper the A. A. studied 17 cases of membranoproliferative glomerulonephritis with the same clinical and analytical methods of observation. The parameters in study were the types I, II and III, characterized by ultrastructural study, the glomerular lesion observed by light microscopy — focal or diffuse character, presence of leucocytes, hyalinization — and the grade of some clinical-analytical parameters as hematuria, proteinuria, fraction of complement, arterial hypertension and renal function. The correlation of these parameters with the follow-up of the patients do not suggest the individualization of the type II glomerulonephritis, as entity; on the contrary seems to be the type I that has the more peculiar and aggressive behaviour. Also the evaluation of the prognostic significance of the different parameters studied, with exception of the nephrotic grade and glomerular hyalinization, do not seem to be significative.

INTRODUÇÃO

A entidade glomerulonefrite membranoproliferativa mantém ainda hoje, em aberto, muitas questões relativas à patogenia, individualização e comportamento biológico.^{1, 2, 3} Acresce que neste grupo de lesões renais glomerulares se vierem a definir três tipos, a cada um dos quais podendo corresponder etiopatogenia e comportamento biológico também diversificado, aspecto particularmente significativo no que respeita à glomerulonefrite membranoproliferativa de tipo II ou doença de depósitos densos.^{4, 5, 6, 7} Para muitos autores, trata-se esta última de entidade a individualizar e mesmo separar do grupo, posição baseada, entre outros aspectos, no carácter eventualmente sistémico da doença, na duvidosa natureza imune dos depósitos densos glomerulares e, ainda, em certas peculiaridades clínico-analíticas.^{8, 9, 10, 11, 12, 13} Estes factos justificam, a nosso ver, a revisão, numa perspectiva anatomo-clínica, de uma série de 17 casos de glomerulonefrite membranoproliferativa, observados nos Serviços de Anatomia Patológica e Nefrologia do Hospital de S. João.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 17 doentes, 7 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, cujas idades variavam entre 12 e 21 anos. Todos foram observados segundo um mesmo protocolo clínico-analítico e anatomo-patológico, tomando-se como parâmetros os exames realizados a quando da observação inicial dos doentes. Destacamos, entre os parâmetros clínico-analíticos e anatomo-patológicos estudados os seguintes: sexo e idade dos doentes, história de infecções das vias respiratórias, hipertensão arterial, hematuria, leucocitúria, proteinúria e função renal. Fez-se, ainda, o estudo das fracções de complemento CH⁵⁰, C³ e C⁴. No plano morfológico e em microscopia de luz, avaliam-se o carácter focal, difuso ou lobular da glomerulopatia bem como a existência de crescentes, polimorfonucleares e hialinização. Em todos os casos utilizou-se o método de semi-quantificação destes parâmetros considerando-se como escasso (- +) presente com expressão moderada (+) com expressão marcada (+ +) abundantes (+ + +) e muito acentuado (+ + + +). O estudo morfológico foi feito em todos os casos por biópsia e observação em microscopia de luz — após coloração pela hemateína-eosina, PAS e metanamina-prata e microscopia electrónica.

QUADRO 1 — Distribuição dos três subtipos de glomerulonefrite membranoproliferativa por sexo e idade (média).

TIPO	NºCASOS	SEXO MASC.	SEXO FEM.	IDADE MÉDIA/ANOS
I	4	3	1	19
II	7	2	5	24
III	6	2	4	21

A classificação nos tipos I, II e III fundamentou-se em critérios de base morfológico (microscopia de luz e electrónica) hoje claramente estabelecidos: proliferação mesangial com interposição circunferencial associada a depósitos imunes com predomínio na área subendotélio-mesangial (tipo I — Fig. 1); depósitos densos, extensos e homogêneos nas membranas basais, com proliferação mesangial (tipo II — Fig. 2); proliferação mesangial, interposição mesangio-capilar e depósitos tipo imune quer nas áreas referidas em I quer, ainda, membranosos em localização sub-epitelial, eventualmente sob a forma de “humps” (tipo III — Fig. 3).

A evolução clínico-analítica dos doentes foi avaliada em função do comportamento da função renal traduzido pelo perfil do “Clearance” da creatinina (c.c.) considerando-se, como em outras séries¹⁴, o início presumível da doença referenciada aos primeiros sinais de expressão de lesão renal: proteinúria, alterações do sedimento urinário, hematuria, hipertensão arterial, edemas. A avaliação da evolução da doença foi feita considerando-a favorável (E.F.) nos casos em que o C.C. se manteve normal ou normalizou; estacionário (Est.) nos casos em que não houve agravamento do C.C. previamente diminuído; agravamento (Agrav.) nos casos com diminuição progressiva da função renal e, finalmente, insuficiência terminal (I.R.T.) quando os doentes tiverem de ser submetidos a hemodiálise.

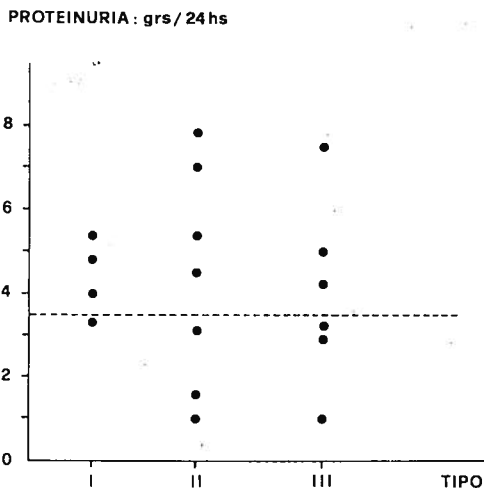
RESULTADOS

A classificação dos doentes em sub-tipos I, II e III permitiu verificar (Quadro 1) distribuição etária semelhante, predomínio relativo das formas de tipo II e III e, com menor expressão,

QUADRO 2 — Características clínico-analíticas mais significativas, a quando da 1.ª observação, nos três subtipos de glomerulonefrite membranoproliferativa.

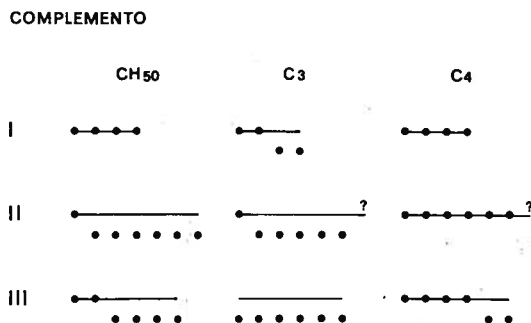
	TIPOS		
	I (4 CASOS)	II (7 CASOS)	III (6 CASOS)
HIST. INFECÇÕES	2	5	0
HIPERT. ARTERIAL	4	6	3
HEMATURIA			
MIC.	4	4	1
MAC.	0	3	5
LEUCOCITÁRIA	1	5	3
PROTEINURIA	4	7	6
FUNÇÃO RENAL DIMINUIDA	1	5	2

QUADRO 3 — Distribuição dos valores de proteinúria a quando da 1.ª observação e por cada caso, nos três subtipos de glomerulonefrite membranoproliferativa.



em doentes do sexo feminino. O estudo dos parâmetros clínico-analíticos (Quadro 2) mostra história de infecção das vias respiratórias superiores e hipertensão arterial com maior incidência nos tipos I e II, leucocitúria mais frequente nos tipos II e III, hematuria e proteinúria em todos os casos e, finalmente, que a diminuição da função renal a quando da primeira observação foi mais frequente no tipo II. Ainda que a proteinúria tenha sido um dado constante em todos os casos, a observação dos seus valores iniciais (Quadro 3) parece sugerir um padrão mais uniformemente nefrótico no tipo I face a uma maior variabilidade de valores nos tipos II e III. Também o estudo do comportamento das fracções de complemento CH⁵⁰, C³ e C⁴ (Quadro 4) segundo o mesmo critério de utilização dos valores a quando da observação inicial dos doentes, parece apontar para dois padrões de comportamento, com valores mais aproximados dos normais em casos de tipo I, mais frequentemente baixos, principalmente em relação às fracções C³ e CH⁵⁰ nos tipos II e III.

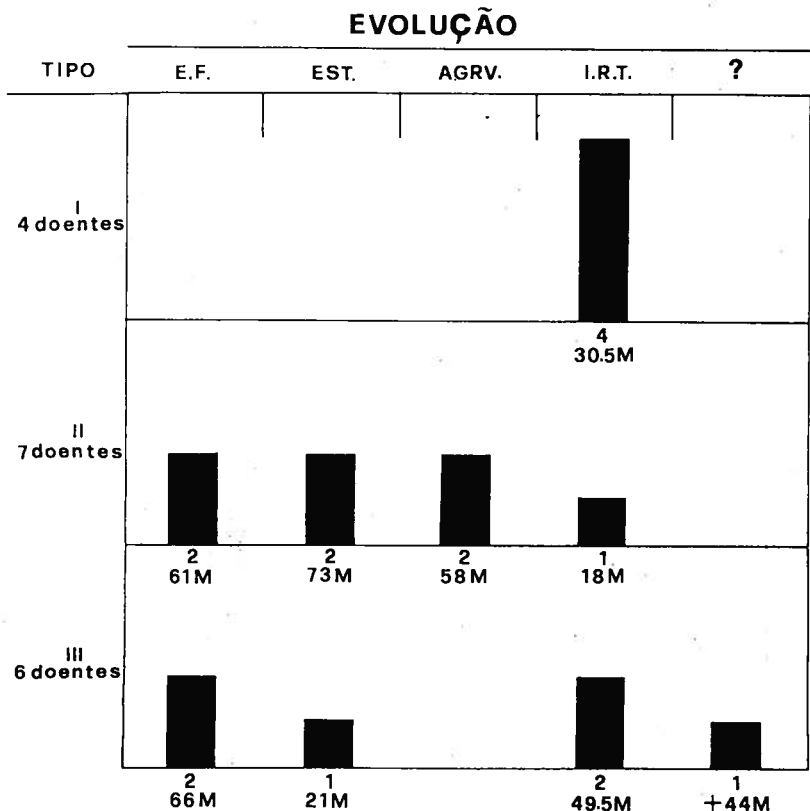
QUADRO 4 — Comportamento das fracções do complemento (CH⁵⁰, C³ e C⁴) a quando da 1.ª observação e por cada caso, nos três subtipos de glomerulonefrite membranoproliferativa. A linha contínua representa valores normais.

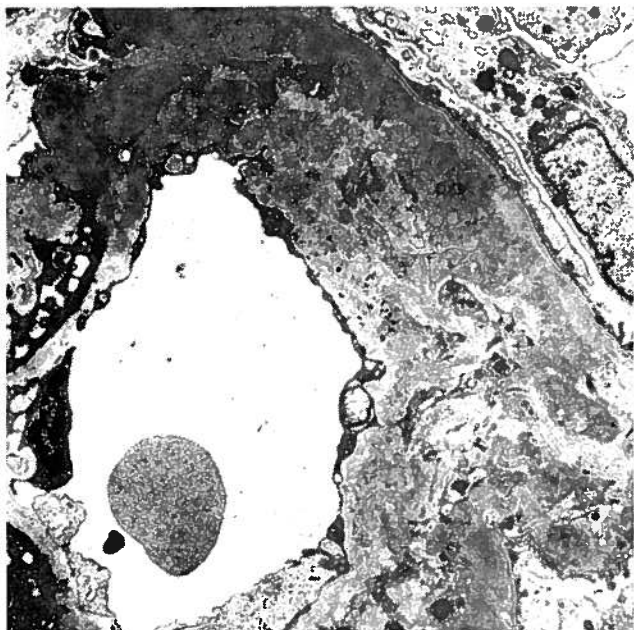


QUADRO 5 — Características morfológicas mais significativas das lesões glomerulares a quando da 1.ª observação, por cada caso, nos três subtipos de glomerulonefrite membranoproliferativa e evolução clínico-analítica.

TIPO/NOME	GN DIFUSA	GN LOBULAR	C/CRESCENTES	C/POLIMORFON.	HALIN.	EVOLUÇÃO
I						
J.F.M.N.	+	+	+	-	-	I.R.
C.A.V.	+	-	+	-	-	I.R.
J.M.R.	+	-	-	++	-	I.R.
M.L.C.S.	S/GLOMERULOS					I.R.
II						
M.R.S.M.	+	-	-	++	++	I.R.
M.I.S.A	+	-	+	-	++	E.F.
E.M.S.	+	-	-	+	-	E.F.
V.M.C.C.	+	-	-	-	+-	AGRAV.
M.P.R.C.	+	+-	-	-	-	AGRAV.
G.M.C.R.	+	-	-	+-	-	E.E.
M.F.C.R.	S/GLOMERULOS					E.F.
III						
M.D.M.P.	+	-	-	-	-	?
E.M.T.V.	+	+	-	+	+-	I.R.
M.M.M.A.C.	+	-	+	+-	-	E.F.
R.A.M.M.	+	+	+	++++	+	I.R.
P.S.S.	+	+	-	++	-	E.F.
M.J.F.R.	+	+	+++	++	+	E.E.

QUADRO 6 — Evolução clínico-analítica dos doentes estudados, atendendo ao subtipo de glomerulonefrite membranoproliferativa.

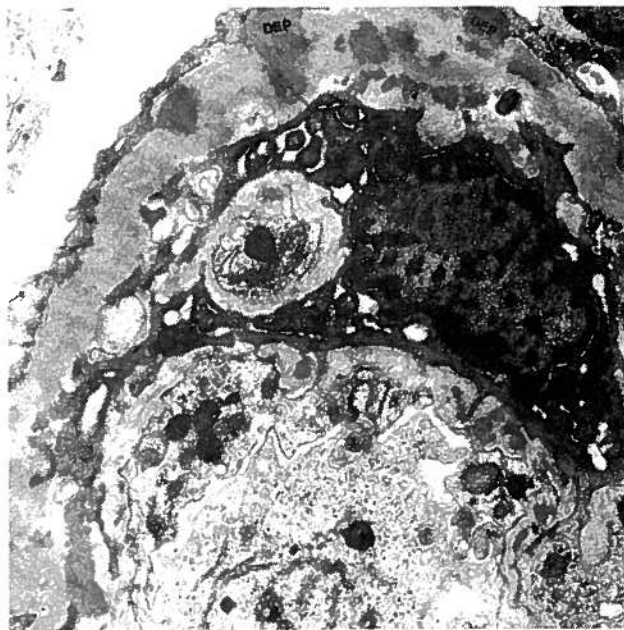




DEP-Depósitos Subendoteliais; MB-Membrana Basal; MES -Mesângio

Figura 1: Subtipo I de glomerulonefrite membranoproliferativa. Interposição subendotélio-mesangial, com aparente duplicação da membrana basal, e depósitos de tipo imune subendoteliais. $\times 7.200$

O estudo, em microscopia de luz, das lesões glomerulares utilizando a semi-quantificação de alguns parâmetros mais significativos, está resumido no Quadro 5. Aí se pode verificar, com exceção de dois casos em que só se observaram glomerulos em microscopia electrónica, que o carácter difuso das lesões glomerulares é um dado constante, que a presença de crescentes epiteliais foi detectado mais vezes nos tipos I e III, que os tipos II e III foram aqueles em que se observou maior número



DEP-Depósitos Subepiteliais

Figura 3: Subtipo III de glomerulonefrite membranoproliferativa. Interposição subendotélio-mesangial e depósitos de tipo imune epimembranosos. $\times 7.200$

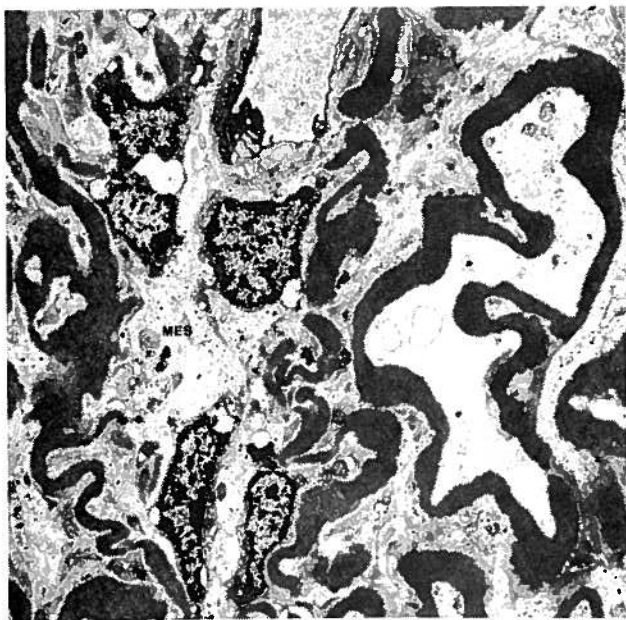
de polimofonucleares nas lesões glomerulares, que a expressão lobular da glomerulopatia aparece de modo irregular em todos os tipos e, finalmente, que foi no tipo II e, com menor expressão, no tipo III, que se observaram glomerulos hialinizados a quando da primeira biópsia.

A evolução clínico-analítica (Quadro 6) mostra que todos os doentes com lesões de glomerulopatia membranoproliferativa de tipo I estavam com insuficiência renal após uma evolução média de 30 meses e meio. Pelo contrário, os doentes com lesões do tipo II e III tiveram um comportamento biológico mais irregular e eventualmente menos grave, alguns com evolução que atinge os 60 a 70 meses. Dos sete doentes de tipo II, somente um entrou em insuficiência renal — num período de evolução de 18 meses — enquanto dos seis doentes classificados no grupo III somente dois necessitaram de hemodiálise, após uma evolução média de quarenta e nove meses e meio. Neste grupo há um doente cuja evolução se perdeu após um período de quarenta e quatro meses sem insuficiência renal.

COMENTÁRIO

Se é certo que estão hoje claramente estabelecidos critérios morfológicos para o diagnóstico e classificação da glomerulonefrite membranoproliferativa já o mesmo não acontece no que diz respeito ao seu comportamento biológico, relação patogénica entre os diferentes tipos e valor prognóstico dos parâmetros clínico-analíticos e morfológicos. A apreciação dos resultados do nosso estudo parece permitir algum comentário a estas questões. O grupo etário dos doentes é bastante homogéneo, com idades médias, por tipo, que variam entre 19 e 24 anos e, na nossa série, predomina o tipo II o que, afastada a hipótese de erro na classificação por se tratar da forma de mais fácil caracterização ultrastrutural, sugere que, entre nós, a sua frequência relativa é maior.

O estudo comparativo do comportamento biológico, tomando como referência os parâmetros estudados, sugere também algumas conclusões não inteiramente concordantes



DEP-Depósitos Densos; MES-Mesângio

Figura 2: Subtipo II de glomerulonefrite membranoproliferativa. Extensos depósitos densos intramembranosos. $\times 7.200$

com as referidas na literatura.^{15, 16} Com efeito, na nossa série, os dados analíticos, nomeadamente no que respeita aos tipos de proteinúria, comportamento das fracções de complemento estudadas e evolução clínica não sugerem a individualização do tipo II como forma autónoma, uma vez que o seu comportamento é bastante próximo das formas de tipo III; pelo contrário, é o tipo I que, na nossa série, assume comportamento biológico diferente dos restantes, no que respeita aos parâmetros analíticos, nomeadamente de proteinúria e fracções de complemento e à evolução clínica, mais grave, como tem sido referido por outros⁴. A conjugação deste facto com as características morfológicas de diagnóstico diferencial entre os tipos I e III poderia também sugerir que o primeiro correspondesse a uma forma mais avançada do segundo o que, além de mais, explicaria as diferenças de comportamento evolutivo; todavia, a comparação dos tempos de evolução conhecida da doença nos tipos I e III não parece apoiar esta hipótese, uma vez que essa evolução é mais curta no tipo I (média de 2,5 anos) do que no tipo III (média de 4 anos).

Posta a questão nos termos enunciados parece lícito concluir que a entidade glomerulonefrite membranoproliferativa evidencia algumas características clínico-analíticas e morfológicas que lhe conferem uma certa unidade biológica, tais como a incidência em grupo etário jovem, expressão clínico-analítica com predomínio de proteinúria nefrótica e hematúria, baixa frequente dos níveis de fracções do complemento, particularmente C³ e, em termos de expressão morfológica, como glomerulopatia de carácter difuso e predominantemente mesangial. Também parece legítimo afirmar que a sub-classificação morfológica, para a qual a microscopia electrónica, como método de rotina, é particularmente significativa, assume real interesse em termos de avaliação prognóstica.

Já o valor relativo dos diferentes parâmetros estudados, clínicos, analíticos e morfológicos nos parecem, na nossa série, mais discutíveis como factores que, isoladamente, possam considerar-se indicador seguro do comportamento biológico previsível. De facto, e de acordo com os dados controversos referidos na literatura,^{14, 17, 18, 19} não se encontrou nos nossos doentes relação segura entre os valores da função renal, hipertensão e níveis das fracções de complemento estudadas, a quando da primeira observação, e a evolução clínica o mesmo acontecendo, no plano morfológico, com a presença de crescentes epiteliais e polimorfonucleares; apenas, no plano analítico, os níveis elevados de proteinúria e, no morfológico, o grau de hialinização glomerular se comportaram como indicadores de evolução clínica desfavorável.

BIBLIOGRAFIA

- SCHENA, F. P., PERTOSA, G., STANZIALE, P., VOX, E., PECORARO, C., ANDREUCCI, V. E.: Biological significance of the C³ nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis. *Clinical Nephrology* 1982; 18: 240-246.
- HIRSCHEL, B. J., BENUSIGLIO, L. N., FAURE, H., CHATELÉNAT, F., HUMAIR, L., ZUBLER, R. H., CRUCHAUD, A.: Glomerulonephritis associated with hepatitis B. Report of a case and review of the literature. *Clinical Nephrology* 1977; 8: 404-409.
- JONES, D. B.: Membranoproliferative glomerulonephritis. One or many diseases? (special article). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1977; 101: 457-461.
- ABREO, K., MOORTHY, V.: Type 3 membranoproliferative glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations and long-term follow-up in nine patients. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1982; 106: 413-417.
- COULON, G., SAINT-HILLIER, Y., HORY, B., COLOMB, H., CARBILLET, J. P., PAGEAUT, G., PEROL, C.: Glomerulonephrite latente à dépôts denses dans les basales au cours d'une lipodystrophie partielle. *Nephrologie* 1981; 2: 109-113.
- MAMPASO, F., LEYVA-COBIAN, F., MARTINEZ-MONTERO, J. C., GONZALO, A., BELLAS, C., MONBO, I., JUNQUERA, E.: Mesangial proliferative glomerulonephritis with unusual intramembranous granular dense deposits. *Clinical Nephrology* 1983; 19: 92-98.
- KING, J. T., VALENZUELA, R., McCORMACK, L. J., OSBORNE, D. G.: Granular dense deposit disease. *Lab. Invest.* 1978; 39: 591-596.
- ORMOS, J., MAGORI, A., SONKODI, S., STREITMANN, K.: Type 2 membranoproliferative glomerulonephritis with electron-dense basement membrane alteration in the spleen. (Letters to the editor). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1979; 103: 265-266.
- GALLE, P., MAHIEU, P.: Electron dense alteration of kidney basement membranes. A renal lesion specific of a systemic disease. *The Am. J. Med.* 1975; 58: 749-764.
- CHURG, J. DUFFY, J. L., BERNSTEIN, J.: Identification of Dense Deposit Disease. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1979; 103: 67-72.
- KIM, Y., VERNIER, R. L., FISH, A. J., MICHAEL, A. F.: Immunofluorescence studies of Dense Deposit Disease. The presence of Railroad Tracks and Mesangial Rings. *Lab. Invest.* 1979; 40: 474-480.
- VARGAS, R., THOMSON, K. J., WILSON, D., CAMERON, J. S., TURNER, D. R., GILL, D., CHANTLER, C., OGG, C. S.: Mesangiocapillary glomerulonephritis with dense "deposits" in the basement membranes of the kidney. *Clinical Nephrology*, 1976; 5: 73-82.
- KLEIN, M., POUCELL, S., ARBUS, G. S., McGRAW, M., RANCE, C. P., YOON, S. J., BAUMAL, R.: Characteristics of a benign subtype of dense deposit disease: comparison with the progressive form of this disease. *Clinical Nephrology* 1983; 20: 163-171.
- LAMB, V., TISHER, C. C., McCOY, R. C., ROBINSON, R. R.: Membranoproliferative glomerulonephritis with Dense intramembranous alterations. A clinicopathologic study. *Lab. Invest.* 1977; 36: 607-617.
- ANTONOVYCH, T. T., MOSTOFI, F. K.: Mesangioproliferative glomerulonephritis. In: Antonovych TT, Mostofi FK, eds. Atlas of kidney biopsies. Washington: A.F.I.P. 1980; 106-123.
- ANTONOVYCH, T. T., MOSTOFI, F. K.: Membranoproliferative glomerulonephritis with intramembranous dense deposits. In: Antonovych TT, Mostofi FK, eds. Atlas of kidney biopsies. Washington: A.F.I.P. 1980; 124-135.
- CAMERON, J. J., OGG, C. S., WHITE, R. H. R., GLASGOW, E. F.: The clinical features and prognosis of patients with normocomplementemic mesangiocapillary glomerulonephritis. *Clinical Nephrology* 1973; 1: 8-13.
- HABIB, R., KLEINKNECHT, C., LEVY, M.: Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. *Clinical Nephrology* 1973; 1: 194-214.
- DROZ, D., NOEL, L. H., BARBANEL, C., GRUNFELD, J. P.: Evolution à long term des glomerulonephrites membranoproliferatives de l'étude: rémission spontanée durable chez 13 malades avec étude des biopsies rénales iteratives dans 5 cas. *Nephrologie* 1982; 3: 6-11.

Direcção para Separatas: Victor Faria

Laboratório de Anatomia Patológica
Faculdade de Medicina — Porto.