

NACIONAL

UNIVERSIDAD

AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
“ Dr IGNACIO CHAVEZ “

**LA GLOMERULOPATIA COLAPSANTE ES
UNA ENFERMEDAD SISTEMICA.**

T E S I S
QUE PRESENTA:
Dr. ABEL CAUSOR TORRES

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA**

ASESOR DE TESIS:
Dra. MARIA DEL CARMEN AVILA- CASADO
Dra. VIRGINIA SOTO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Jefe de Enseñanza

Dra. Martha Franco Guevara
Jefe de Nefrología

Dra. Maria del Carmen Ávila- Casado
Asesor de tesis

Dra. Virginia Soto
Asesor de tesis

Agradecimientos.

A mis madres Maria Estela Torres Galindo , por estar siempre conmigo y Josefina Galindo Sandoval por su cariño, dedicación y por guiarme hacia el camino correcto.

A mis tíos Germán, Pablo, Vitalina y Josefina por confiar siempre en mi y por apoyarme desde el inicio de mi carrera.

A mi futura esposa Patty por su comprensión, apoyo y espíritu constante de superación.

A todos mis maestros por su enseñanza y lo mas valioso por mostrarme el camino correcto.

Un respetuoso y especial agradecimiento para los que han sido mis mejores libros; MIS PACIENTES.

INDICE

ANTECEDENTES	-----
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	-----
JUSTIFICACION	-----
OBJETIVO	-----
HIPOTESIS	-----
DISEÑO	-----
MATERIAL Y METODOS	-----
RESULTADOS	-----
DISCUSION	-----
CONCLUSIONES	-----
BIBLIOGRAFIA	-----

ANTECEDENTES.

El término glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) no hace referencia a una sola enfermedad sino a un síndrome clínico y anatomopatológico que tiene múltiples causas, mecanismos patogénicos y patrones de lesión histológica¹. En etapas tempranas de este síndrome clinicopatológico la esclerosis es focal y segmentaria, cuando la enfermedad progresa se presenta una glomeruloesclerosis difusa y global. La característica clínica omnipresente de este síndrome es la proteinuria que puede o no ser de rango nefrótico. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria puede ser primaria o idiopática o bien deberse a una variedad de otros trastornos². La GEFS es causa del síndrome nefrótico en un pequeño porcentaje en niños, pero en los adultos es responsable del 35% de los síndromes nefróticos en estadísticas internacionales y en México es la principal causa de síndrome nefrótico en adultos. Sin embargo su frecuencia se está incrementando cada vez más, inclusive en los niños; así Korbet y col. encontraron a la GEFS primaria como responsable 29% de todos los adultos con proteinuria en rangos nefróticos entre 1975 y 1985, pero se incrementó esta cifra a 38 entre 1995 y 1994³. Es aún discutible si ha existido un verdadero incremento en la incidencia o bien si el trastorno se ha definido mejor y por tanto ha sido diagnosticado con más facilidad por los nefrólogos; una proporción sustancial de este incremento puede atribuirse al incremento de la variedad colapsante de

GEFS y de la GEFS causada por la obesidad⁴. La GEFS es mas común en hombres que en mujeres y la incidencia tanto en niños como en adultos es mayor en la población de raza negra que en la raza blanca. En los Estados Unidos la GEFS es la causa mas frecuente de síndrome nefrotico idiopático en adultos afroamericanos y además tienen cuatro veces mayor riesgo de presentar la GEFS primaria es la enfermedad glomerular primaria mas frecuente detectada en enfermedad renal crónica estadio 5 que la población blanca. También en los Estados Unidos en biopsias renales que lleva a enfermedad renal crónica estadio 5 en todas las razas².

En 1957, ARNDOL RICH describió la esclerosis segmentaria que afectaba a los glomérulos yuxtamedulares en especímenes de autopsias de niños que murieron

de síndrome nefrótico causado por una aparente nefrosis lipoidea, este autor pensó que el desarrollo de glomeruloesclerosis era necesario para el desarrollo de insuficiencia renal progresiva encontrada en niños con síndrome nefrótico idiopático; pero fue hasta 1970 en el reporte del estudio internacional de enfermedades renales en niños que la glomeruloesclerosis focal y segmentaria emergió como una entidad clinicopatologica distinta de la enfermedad de cambios

minimos⁵. El diagnóstico de GEFS es problemático porque las manifestaciones morfológicas no son especificas y pueden ocurrir en una gran variedad de condiciones o superimpuestas a otros procesos glomerulares⁵. La GEFS primaria

debe de ser diferenciada de las formas secundarias con reconocidas asociaciones etiológicas, incluyendo mutaciones genéticas, tumores (tumor de Wilms), infecciosas (VIH, parvovirus B19), drogas (heroína, interferón, pamidronato). Además la GEFS primaria también debe de ser distinguida de un gran grupo de GEFS secundarias causadas por adaptaciones estructurales-funcionales mediadas por vasodilatación intrarrenal, incremento en la presión capilar glomerular, flujo plasmático . Estas alteraciones pueden reducir el número de nefronas funcionantes (agénesis renal unilateral, nefrectomía unilateral, oligomeganefronia o cualquier enfermedad renal primaria avanzada) o por mecanismos que alteran la hemodinámica glomerular sobre una población normal de nefronas (obesidad mórbida, cardiopatía congénita cianógena, anemia de células falciformes). Finalmente las formas primarias y secundarias de GEFS también deben de ser diferenciadas de un patrón de esclerosis focal y segmentaria no específico que puede ser seguido de una variedad de enfermedades como las proliferativas inflamatorias, trombotica, hereditarias como el síndrome de Alport y citopatías mitocondriales⁶. En los últimos 20 años se han publicado un gran número de artículos que muestran la heterogeneidad morfológica de la GEFS primaria y secundaria⁵. En el 2003 cuando se publicó una clasificación morfológica de la GEFS, esta clasificación morfológica se puede

aplicar tanto a la GEFS primaria como secundaria. Para esta clasificación se requiere descartar un patrón específico de GEFS debido a otras glomerulopatías, como las nefritis hereditarias. Salvo estas excepciones estas incluyen⁵:

a) GEFS Clásica o no clasificable.- Es la variante más común de GEFS. Se define por una discreta solidificación segmentaria del ovillo glomerular y puede afectar cualquier porción del ovillo glomerular (perihiliar) o la región periférica del glomérulo. También se requiere que otras variantes e GEFS hayan sido descartadas.

b) Variante perihiliar.- Al menos un glomérulo con hialinosis con hialinosis perihiliar, con o sin esclerosis.

Más del 50% del glomérulo con lesiones segmentarias debe tener esclerosis y/o hialinosis perihiliar. Se tienen que excluir las variantes celular, de la punta y colapsante.

c) Variante celular.- Al menos un glomérulo con hiper celularidad segmentaria endocapilar ocluyendo el lumen con y sin células espumosas o cariorrexis.

Igualmente se tiene que excluir la variante colapsante y de la punta.

d) Variante de la punta.- Al menos una lesión segmentaria que afecte al vértice

glomerular, que es el cuarto externo del glomérulo adyacente al origen del túbulo proximal. Se tiene que excluir cualquier variedad colapsante y esclerosis de la punta.

e) Variedad Colapsante.- Al menos un glomérulo con colapso segmentario o

global y demasiada hipertrofia e hiperplasia podocitaria.

Así pues 5 tipos de glomerulosclerosis focal y segmentaria han sido descritos en base a la microscopia de luz; aunque la apariencia del penacho glomerular difiere en estas 5 formas, todas son manifestaciones comunes de alteraciones podocitarias a nivel ultraestructural. Se desconoce aun si todas estas variantes morfológicas reflejan diferencias patogénicas o son consecuencias de diferente grado de daño podocitario.⁵

Glomerulosclerosis variedad no clasificable.- Constituye la lesión genérica de la

GEFS . También es conocida como GEFS clásica. Esta categoría como se ha comentado previamente que las otras categorías morfológicas hayan sido excluidas (perihiliar, celular, de la punta y colapsante). La GEFS no clasificable (GEFS NOS) es el patrón morfológico mas común de GEFS. Evidencias en biopsias repetidas sugieren que las otras variantes pueden evolucionar a este patrón en el curso de la progresión de la enfermedad e incrementar su cronicidad⁶. Los hallazgos histopatológicos son definidos como una consolidación

segmentaria discreta del ovillo glomerular por incremento en la matriz extracelular, causando obliteración de la luz de los capilares glomerulares. En etapas tempranas de esta variante las lesiones glomerulares tienen predilección por los glomérulos yuxtglomerulares. Lesiones esclerosantes pueden afectar a región perihiliar de la periferia del ovillo glomerular. Incluso en algunos glomérulos las lesiones segmentarias pueden afectar mas de un lóbulo,

afectando ambas regiones, tanto la perihiliar como la periférica. Se puede observar también cualquier número de glomérulos afectados por la esclerosis segmentaria, con o sin esclerosis global . . Los capilares glomerulares son ocluidos segmentariamente por la matrix extracelular, frecuentemente se encuentra hialinosis inframembranosa, células espumosas endocapilares. Puede haber colapso segmentario de la MBG sin hipertrofia o hiperplasia podocitaria. La

hipercelularidad mesangial y glomerulomegalia puede estar presente, sin embargo la hipercelularidad mesangial es mas prevalente en la población pediátrica, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad. Las adhesiones o sinequias a la capsula de bowman son frecuentes. Otros hallazgos histopatológicos son prominencia de las células epiteliales viscerales, con frecuencia se encuentran edematizadas. El número de glomérulos afectados por lesiones segmentarias depende de la severidad de la enfermedad en proceso y el

número de secciones examinadas. También es típica la atrofia tubular en parches

y la fibrosis intersticial proporcional con la distribución y severidad de la esclerosis glomerular.

Por inmunofluorescencia es típico el depósito el depósito focal y segmentario de inmunoglobulinas (Ig) M, C3 y mas variablemente C1 en la distribución de la esclerosis glomerular segmentaria y hialinosis. Puede haber un depósito débil generalizado de IgM. Por microscopia electrónica las lesiones escleróticas segmentarias muestran una especie de “ arrugamiento” y retracción de la MBG y

acumulación de material hialino inframembranoso, resultando en estrechamiento y

oclusión del lumen de los capilares glomerulares^{5 6}. También usualmente hay

un borramiento de los procesos podocíticos, acompañado por alteraciones en los

podocitos, que incluyen hipertrofia, incremento en el contenido de organelos y

transformación focal de microvellosidades. Puede haber además denudación de

los podocitos en los segmentos esclerosados y no esclerosados, sin embargo la

principal alteración morfológica en la microscopia electrónica observada en los

capilares glomerulares no esclerosados es el borramiento de los procesos

podocíticos y las lesiones que se ven focales, con la microscopia electrónica las

alteraciones podocitarias son relativamente difusas⁶.

Correlaciones clínico- patológicas: Las manifestaciones clínicas más destacadas

y con valor pronóstico en el GEFS son la elevación de la Crs y el grado de

proteinuria en su presentación. La presencia de síndrome nefrotico se ha

asociado con peores resultados en la GEFS primaria, con una media para llegar

insuficiencia renal crónica estadio 5 de 6-8 años. Esto es comparado con la

sobrevivida a 10 años del 80% de los pacientes que debutan con proteinuria

subnefrotica e inclusive se ha observado que los pacientes con proteinuria de

más de 10 g en 24 horas llegan con menor tiempo a insuficiencia renal crónica

estadio 5 (< 3 años)⁷. En varios estudios se ha demostrado que el mejor

predictor pronóstico histopatológico es el grado de fibrosis tubulointersticial. Interesantemente el porcentaje de glomérulos con cicatrización segmentaria o esclerosis global no se han encontrado predictores independientes de los resultados ⁵.

La GEFS NOS acompañada de hiper celularidad mesangial es común en la población pediátrica, así estudios efectuados por Yoshikawa y col. En un grupo pediátrico en 57 pacientes no encontraron que la hiper celularidad mesangial correlacionara con el pronóstico y más bien la presencia de hiper celularidad mesangial en la GEFS NOS parece representar un estadio temprano en el desarrollo de GEFS pero no correlaciona con el pronóstico ⁷.

GLOMERULOESCLEROSIS VARIEDAD PERIHILIAR.

Esta categoría requiere que la variante celular, de la punta y colapsante sean excluidas. Es definida por la presencia de esclerosis perihiliar y hialinosis que afecta a más del 50% de los glomérulos segmentarios esclerosados. La glomerulomegalia y las adhesiones son comunes. Con frecuencia se encuentra hialinosis arteriolar, algunas veces en continuidad con hialinosis en el segmento perihiliar. Las células espumosas pueden ser atrapadas en las lesiones escleróticas. La hipertrofia e hiperplasia puede estar presente pero es menos frecuente observarlos que en otras variantes. Otros glomérulos pueden mostrar lesiones glomeruloesclerosis global o segmentaria. La inmunofluorescencia y los hallazgos en la microscopia electrónica son similares a los de la variedad NOS⁶.

Manifestaciones clínico- patológicas: Esta variante puede presentarse como una

GEFS primaria, sin embargo cuando se acompaña de glomerulomegalia, es particularmente común en pacientes con formas secundarias de GEFS mediadas

por respuesta adaptativa a un incremento en la presión capilar glomerular (

Obesidad, cardiopatías congénitas, nefropatía por reflujo, agenesia renal, displasia, oligomeganonefronia y cualquier enfermedad renal crónica avanzada

con un menor número de neuronas funcionantes ⁷ .

GLOMERULOESCLOSIS VARIEDAD CELULAR.

Esta variante fue descrita por Schwartz y Lewis en 1985. Para el diagnóstico de esta variante se requiere la exclusión de las variantes de la punta y colapsante.

Esta variante es definida por la presencia de al menos un glomérulo con

hipercelularidad endocapilar segmentaria que afecta al 25% del ovillo glomerular

y causa oclusión del lumen capilar, además cualquier segmento puede ser

afectado. Cuando numerosos glomérulos son afectados, el proceso puede

mimetizar a una glomerulonefritis proliferativa focal. Las células endocapilares

pueden incluir células endoteliales, células espumosas e infiltración de leucocitos,

incluyendo monocito- macrófagos. Algunas de estas lesiones son acompañadas

por material hialino, fibrina y cariorrexis, mimetizando a las lesiones necrotizantes,

pero sin ruptura de la MBG⁶ .

Aunque esta variante celular sea definida por la hipercelularidad endocapilar

segmentaria, con frecuencia hay hipercelularidad extracapilar; los podocitos

también pueden aparecer edematizados, algunas veces formando pseudosemilunas. En algunos casos las lesiones celulares son identificadas en todos los glomérulos afectados, pero también puede observarse en una minoría de glomérulos, posiblemente reflejando diferentes estadios en la evolución de la esclerosis. Otros glomérulos pueden tener lesiones de glomeruloesclerosis global

o segmentaria el tipo de NOS ⁵ . Por inmunofluorescencia se observa positividad

glomerular focal y segmentaria para IgM y C3. En la microscopia electrónica (ME)

usualmente se observa un borramiento severo de los procesos podocíticos, correlacionando con el grado de proteinuria. Las lesiones celulares consisten en oclusiones segmentarias de los capilares glomerulares por hiper celularidad endocapilar, incluyendo células espumosas y monocitos. La MBG se encuentra intacta, sin evidencia de ruptura ⁵ .

Correlación Clínico- Patológica: Comparada con la variante NOS, la variante celular se caracteriza por una proteinuria mas severa, en algunas series se ha reportado que mas del 90% de los pacientes con esta variante tuvieron proteinuria mayor de 3 g/24 hrs, comparado con el 49% de estos sin lesiones celulares, similarmente la incidencia de síndrome nefrotico en la presentación fue

significativamente alto (70% vs 23%); inclusive algunos pacientes con la variedad celular pueden debutar con un inicio abrupto, con un síndrome nefrotico severo, que hace recordar a la enfermedad de cambios mínimos. Esta variante

puede responder a la terapia inmunosupresora ⁷ .

GLOMERULOESCLEROSIS VARIEDAD DE LA PUNTA.

Es definida por la presencia de al menos un glomérulo con una lesión segmentaria afectando el campo de la punta (el 25% periférico del ovillo glomerular siguiendo al origen del túbulo proximal. La designación de la variedad de la punta requiere que la variante colapsante haya sido excluida⁷. Esta variante fue descrita por Howie y Brewer, en las etapas iniciales la lesión es caracterizada por la confluencia del edema, hipertrofia de las células epiteliales viscerales con las parietales o células tubulares en el polo tubular. El lóbulo afectado puede mostrar hiper celularidad endocapilar con células espumosas y hialinosis endocapilar. En algunos casos los segmentos afectados parecen herniarse dentro del lumen tubular⁷. Otros glomérulos pueden mostrar esclerosis segmentaria o hiper celularidad endocapilar en el periferia, pero no en la punta. Las lesiones segmentarias usualmente se tiñen para IgM y C3 por inmunofluorescencia. La lesión en la punta no es especifica, pero puede ocurrir en el marco de una variedad de enfermedades glomerulares incluyendo la nefropatia membranosa, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis diabética y otras mas ⁵ . Así pues la designación de lesión de la punta deberá de ser aplicada únicamente en los casos en que se han descartado otras condiciones glomerulares ⁵ .

CORRELACION CLINICO- PATOLOGICA:

En un estudio de autopsias de niños que fallecieron por una enfermedad de cambios mínimos en la era pre esteroide, demostró lesiones focales de la punta en un pequeño porcentaje de glomérulos. La relación de la enfermedad de la punta a enfermedad de cambios mínimos y GEFS ha sido debatida arduamente⁷.

Mientras algunos grupos han reportado una excelente respuesta a esteroides y pronóstico que semeja a la enfermedad de cambios mínimos, otros han descrito una evolución mas típica de la GEFS; y cuando se han hecho biopsias repetidas en estos pacientes se ha demostrado una progresión a GEFS y glomeruloesclerosis global con desarrollo de insuficiencia renal⁵.

Recientemente, Hogan-Moulton y col. describieron un 80% de respuesta a esteroides en la lesión glomerular variedad de la punta comparado con 33% en GEFS, pero con resultados similares en la supervivencia renal a largo plazo (87% en ambos grupos)⁷.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA VARIEDAD COLAPSANTE.

La designación variante colapsante o glomerulopatía colapsante como también es

conocida es aplicado a los casos de GEFS en los que al menos un glomérulo exhibe obliteración segmentaria o global del lumen capilar glomerular por “arrugamiento” y colapso de la MBG asociado con hiperplasia e hipertrofia podocitaria. El colapso de un solo glomérulo es considerado significativo, ya que la presencia de cualquier colapso glomerular excluye otras categorías morfológicas de GEFS⁵. El termino colapso glomerular fue introducido por Weiss

y col. en 1986 para describir un inusual complejo clínico-patológico de severo síndrome nefrotico , rápida progresión a insuficiencia renal y colapso glomerular que se presenta al inicio de su presentación clínica y 5 tuvieron una enfermedad definida como una en enfermedad maligna en 6 pacientes de raza negra. 2

pacientes requirieron diálisis a las 10 semanas de iniciada la enfermedad grave febril; aunque las manifestaciones clínico-patológicas sugerían una nefropatía asociada al VIH, únicamente uno de los pacientes subsecuentemente desarrollo SIDA⁸. Dos subsecuentes series han reportado un curso maligno similar en pacientes con GEFS colapsante y estos pacientes tampoco tuvieron infección por

VIH⁶.

La incidencia de GEFS variedad colapsante esta incrementando, así en el Centro

Medico Presbiteriano de Columbia la incidencia GEFS colapsante fue de 11% de

todas las GEFS primarias de 1979-1985, de 20% de 1986-1989 y 24% de 1990-1993⁶.

La glomerulopatía colapsante presento un dramático patrón de daño. El lumen de

los capilares glomerulares son ocluidos por el “ arrugamiento” y colapso de la

MBG que es mas frecuente en la global que en la segmentaria sin predilección de

los segmentos perihiliares. El colapso de la MBG es mejor delineado con las tinciones de PAS o la plata. La naturaleza aguda del daño glomerular es

evidenciado por la falta de incremento en la matriz mesangial o intracapilar. El colapso glomerular debe de ser acompañado de una notable hipertrofia e hiperplasia de los podocitos, los cuales se encuentran alargados, con núcleos vesiculares abiertos con nucleolos, ocasionales formas binucleadas y raras figuras mitóticas ⁵. En la glomerulopatía colapsante, los podocitos muestran un fenotipo alterado con porcentajes incrementados de proliferación y apoptosis. Los podocitos normalmente expresan altos niveles de inhibidores de quinasa ciclina, que les permite entrar al ciclo celular y que puede poner en peligro la capacidad de la célula para mantener su citoarquitectura altamente diferenciada, sin embargo en la GEFS variedad colapsante este sistema es alterado, llevando a un deterioro estructural. Los podocitos dañados exhiben una expresión reducida de inhibidores de quinasa ciclina p27 y p57, promoviendo una proliferación celular permisiva. Cuando la célula entra al ciclo celular sus marcadores podocitarios como son sinaptopodina, WT-1, GLEPP-1, receptor C3b y CALLA. También se ha descrito una transdiferenciación de podocitos a monocitos/macrófagos. Los podocitos llegan a ser menos cohesivos, completos y puede llegar a ser desprendidos y vertidos dentro del espacio urinario ⁹. Así en la glomerulopatía colapsante los podocitos parecen perder su arquitectura altamente diferenciada a través de la activación de un programa genético que afecta la reentrada al ciclo celular, alteración del citoesqueleto y desdiferenciación celular ⁶.

La glomerulopatía colapsante de la variante celular por la ausencia de hiperplasia endocapilar. De hecho con frecuencia en esta hay reducción en el número de células endoteliales glomerulares en los lóbulos colapsados. A diferencia de la variante NOS, los glomerulos con esclerosis glomerular usualmente no tienen hialinosis, células espumosas endocapilares y adhesiones a la capsula de Bowman. La hiperplasia mesangial, glomerulomegalia y hialinosis arteriolar son infrecuentes⁵. El daño tubulointersticial es un componente importante en la variante colapsante y con frecuencia aparece fuera de proporción con el grado de esclerosis glomerular. Además hay atrofia tubular, fibrosis intersticial, edema e inflamación con cambios tubulares degenerativos y regenerativos. Estos incluyen simplificación epitelial tubular, con núcleos hiperclomáticos alargados, figuras nucleolares mitóticas y apoptosis focal. Cerca de un 40% de los casos pueden tener microquistes tubulares que contienen cilindros proteínicos. Por inmunofluorescencia hay depósitos segmentarios o depósitos globales de IgM, C3 y menos comúnmente C1 en los segmentos colapsados. En la microscopía electrónica los lóbulos colapsados muestran “arrugamiento” y engrosamiento de la MBG. Los podocitos se muestran marcadamente hipertrofiados con un borrado severo de los procesos podocíticos, desprendimiento focal e incremento en el número de organelos. Los capilares glomerulares no colapsados también muestran un severo borrado de los procesos podocíticos. La glomerulopatía colapsante puede ser confundida con formas de glomerulonefritis crescéticas⁶.

CORRELACIONES CLINICO-PATOLOGICAS.-

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de glomerulopatía colapsante, debe descartarse infección por VIH, esto se puede hacer por la negatividad de ELISA para VIH y la ausencia de inclusiones tubuloreticulares endoteliales. Cuando se compara con pacientes con GEFS NOS o clásica, los pacientes con glomerulopatía colapsante idiopática es más probable que sean de raza negra y que se presenten con proteinuria intensa, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, es decir manifestaciones de un síndrome nefrótico y además desde el inicio de sus manifestaciones tienen niveles de Crs elevados. Así pues los pacientes con GEFS colapsante típicamente tienen un curso rápido a insuficiencia renal y con frecuencia no responden a esteroides¹⁰. Un grupo encontró una supervivencia renal promedio de 13 meses comparado con 62.5 meses para los controles con GEFS clásica⁵.

También ha habido reportes de GEFS colapsante asociada a drogas en pacientes ancianos tratados con pamidronato. Además infecciones virales como parvovirus B19, SV40 se han asociado a la GEFS colapsante. El patrón colapsante de GEFS también puede ocurrir como una enfermedad de novo o recurrente en los aloinjertos renales⁵.

Existen otras clasificaciones histológicas más controversiales de GEFS e incluyen a la GEFS con difusa hiper celularidad mesangial y la nefropatía por C1q,

para algunos autores estas son entidades distintas con manifestaciones clínico-patológicas únicas; para otros autores son subgrupos lesiones generales de

GEFS¹¹⁻¹²⁻¹³.

FORMAS SECUNDARIAS DE GEFS.

Las formas secundarias de GEFS denotan un patrón de glomeruloesclerosis focal

y segmentaria que se desarrolla en el curso de numerosas enfermedades renales,

en las cuales hay un numero reducido de nefronas funcionantes o estrés

hemodinámico sobre una población normal de nefronas. Las formas secundarias

de GEFS son mas comunes en presencia de obesidad, nefrosclerosis por

hipertensión, anemia de células falciformes y en cualquier proceso renal

avanzado con una perdida significativa de nefronas funcionantes⁵. En cuanto a

los hallazgos histopatológicos, la presencia de hipertrofia glomerular es

relativamente constante. El gran volumen glomerular recuerda al encontrado en la

oligomeganefronia, que es un desorden con una marcada reducción en el numero

de nefronas desde el nacimiento. En las formas secundarias de GEFS que

resultan de perdida de la masa renal, la GEFS es usualmente encontrada en el fondo de una glomeruloesclerosis global extensa con una correspondiente atrofia

tubular y fibrosis intersticial. Muchas formas de GEFS tienen cicatrices

segmentarias, con frecuencia afectan las regiones perihiliares de glomérulos

hipertrofiados. La hiperplasia e hipertrofia podocitaria es menos frecuente que en

las formas primarias de GEFS; además también en las formas secundarias el grado de fusión de los procesos podocíticos es generalmente leve, afectando menos del 50% de la superficie capilar glomerular, porque es muy variable el grado de fusión de los procesos podocíticos, no debe ser usado como un criterio específico para distinguir las formas secundarias de las primarias. En las formas secundarias por nefroangioesclerosis hipertensiva, se encuentra una prominente arteriosclerosis, hialinosis arteriolar. Existe predilección para la esclerosis glomerular en la corteza externa con formación de cicatrices subcapsulares. También se encuentra invariablemente una prominente enfermedad tubulointersticial crónica e hipertrofia glomerular. Las lesiones de esclerosis y hialinosis son con frecuencia perihiliares y desarrolladas en los glomérulos que también se encuentran hipertrofiados⁵.

Una manifestación común de GEFS secundaria debida a glomeruloesclerosis hipertensiva es el desarrollo de glomérulos atubulares con dilatación quística del espacio de Bowman. Estos glomérulos atubulares son mas abundantes en áreas de cicatrización subcapsulares con severa atrofia tubular⁷.

En la GEFS asociada a obesidad se encuentra una prominente hipertrofia glomerular y las lesiones de esclerosis focal típicamente en una minoría de glomérulos hipertrofiados; las lesiones son característicamente perihiliares con hialinosis asociada. Los pacientes con GEFS secundaria típicamente presentan proteinuria en rangos nefroticos o proteinuria subnefrotica; con frecuencia muchos pacientes con esta entidad tienen una historia de enfermedad renal crónica por meses o años precediendo al desarrollo de la proteinuria en rangos

nefroticos. Una excepción a esta regla es la GEFS asociada a obesidad, en la cual con frecuencia existe una hiperfiltración glomerular impuesto por el incremento en la proporción masa corporal/ masa renal⁵.

El tratamiento en las GEFS secundarias depende de la corrección de la enfermedad subyacente, como la reparación quirúrgica del reflujo, cardiopatía congénita, nefrosclerosis hipertensiva, agenesia renal, etc. Maniobras para reducir la presión capilar glomerular, como el uso de IECAS, ARAS son generalmente utilizadas. Los esteroides no son de utilidad en estas entidades y además pueden promover la ganancia de peso, progresiva ganancia de peso y esclerosis progresiva en pacientes con obesidad y diabetes latente⁶.

El espectro del síndrome nefrotico primario incluye varias causas, presentaciones,

hallazgos histopatológicos y resultados; estos desordenes pueden aparecer a cualquier edad, responder o no a los esteroides, por esto existe una amplia gama

de respuesta y resultados al tratamiento. Por este motivo se ha llegado a la conclusión de que la descripción patológica clásica es insuficiente para clasificar estos desordenes¹². Recientemente se ha propuesto una taxonomía de las podocitopatías, que tiene 2 dimensiones: Etiológica e histopatológica y además incluye biomarcadores que han sido identificados por el reciente progreso en la genética biología celular y fisiopatología de las enfermedades glomerulares¹².

En esta taxonomía de las podocitopatías se propuso que las enfermedades que causan un síndrome nefrotico se dividan en : 1.- Enfermedades mediadas por

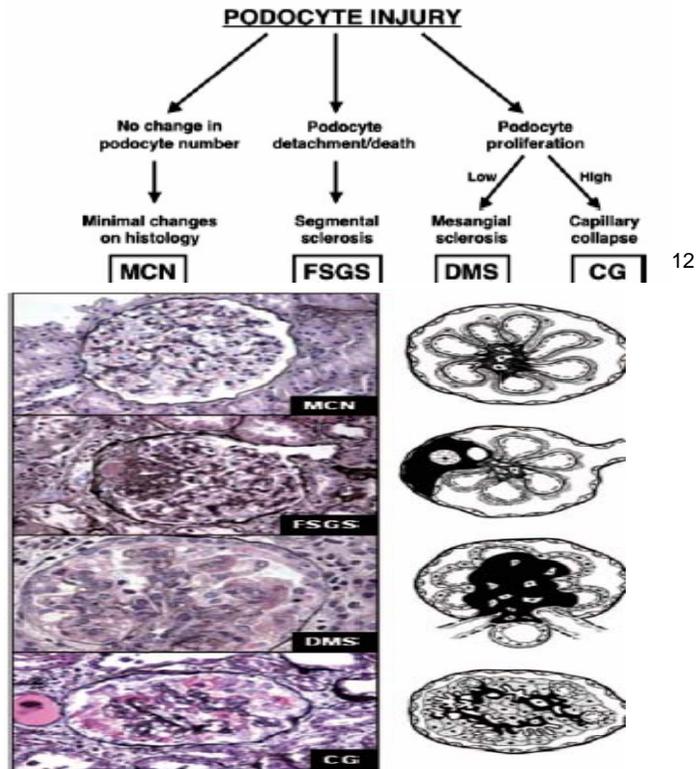
anticuerpos (LES, GMN membranoproliferativa, nefropatía membranosa); 2.- Enfermedades con desórdenes metabólicos (DM, amiloidosis, enfermedad de Fabry); 3.- Enfermedades causadas por una función celular glomerular anormal.

En esta categoría se agrupan a las enfermedades que inician con daño podocitario y se les ha denominado **PODOCITOPATIAS**.
PAPEL PATOGENICO DE LOS PODOCITOS.

Los podocitos son células postmitóticas y su función dependen de su arquitectura` altamente especializada; tienen 4 funciones básicas: Regulación de la permeabilidad glomerular, soporte estructural para los capilares glomerulares, cooperan con las células mesangiales para resistir la fuerza distensiva de la presión hidráulica intracapilar, remodelación de la membrana basal glomerular (MBG) junto con las células endoteliales y mesangiales y en la endocitosis de las proteínas filtradas. La función de los podocitos depende de su muy ordenada arquitectura celular que incluye la compleja hendidura diafragmática, el citoesqueleto basado en actina incluyendo proteínas asociadas y de adhesión, un microambiente apropiado incluyendo la MBG a la que los podocitos se adhieren. Una manifestación común de las podocitopatías es el borramiento de los procesos podocíticos, sin embargo esta manifestación es común en diversas enfermedades con proteinuria y no es específica de daño podocitario.

La disfunción podocitaria puede tener un origen genético o reactivo. Esta última puede ser por varios insultos, como estrés mecánico, medicamentos, toxinas, infecciones virales y proteínas circulantes aun no identificadas. El efecto de la

disfunción puede resultar de cualquiera de estas 3 formas, llevando a 4 morfologías glomerulares:



1.- Daño podocitario sin cambios en el numero de podocitos.-

En la enfermedad de cambios mínimos (ECM) hay un borramiento difuso de los procesos podocíticos con anomalías mínimas en la microscopía de luz, aunque esto es típico de la ECM también se puede observar en otras condiciones con similares hallazgos histopatológicos, pero potencialmente más complejas. El criterio esencial para definir esta forma es la preservación en el número de podocitos.

2.- Daño y depleción de los podocitos.-

En la GEFS idiopática el mecanismo de daño podocitario es desconocido.

Hostetter observó que la GEFS es asociada con hiperfiltración en un modelo

renal. Kriz y Lehir sugieren que el daño podocitario es el paso inicial en la esclerosis, demostrando que los podocitos dañados son desprendidos de la MBG.

La MBG desnuda se contacta con las células epiteliales parietales formando

sinequias. Hay daño podocitario progresivo, llegando a una podocitopenia relativa

y posteriormente podocitopenia absoluta.

3.- Daño podocitario y proliferación.

Los podocitos dañados pueden desdiferenciarse y reentrar al ciclo celular y

dependiendo de la etiología la proliferación puede ser mínima o difusa. En

algunos casos después de infecciones virales, el fenotipo podocitario es

aberrante y es asociado con colapso capilar glomerular. Este patrón como se ha

comentado previamente es característico de la glomerulopatía colapsante.

La taxonomía de las podocitopatías se ha organizado en 2 ejes:

1.- Histopatológica, definida por el número de podocitos y 4 patrones de

morfología glomerular : ECM, GEFS, Esclerosis Mesangial Difusa (EMD) y GC (

glomerulopatía colapsante).

2.- Etiología.- Incluyendo las formas idiopáticas, genéticas y reactivas

En la glomeruloesclerosis focal y segmentaria hay depleción absoluta o relativa

de los podocitos, con podocituria, como se ha comentado previamente el daño

podocitario puede ser idiopático, genético o reactivo (adaptativo o

postmedicamentos)¹².

GLOMERULOPATIA COLAPSANTE.- El termino glomerulopatía colapsante es más apropiado que el de GEFS porque la lesión es definida por pseudosemilunas

y colapso de los capilares glomerulares más que acumulación de matriz

extracelular, la glomeruloesclerosis es una manifestación tardía, además la GC

difiere también de la GEFS en la exhibición de proliferación podocitaria más que depleción podocitaria y el citoesqueleto no está condensado. En la microscopía

electrónica los podocitos semejan a las células precursoras inmaduras, con una

forma cuboidal y pérdida de los procesos primarios y procesos podocíticos;

recientemente se ha observado que las células pueden migrar de la capsula de

Bowman participando en la formación de las pseudosemilunas¹²⁻¹³. Estas

diferencias de opinión derivan de la observación anatómica que las células

epiteliales viscerales y parietales representan distintas poblaciones que se

encuentran en un punto de reflexión del ovilleo glomerular, dentro de la capsula de

Bowman. La GC puede ser idiopática, genética o reactiva de acuerdo a su

etiología.

Glomerulopatía colapsante idiopática.- Es caracterizada por una alteración

fenotípica, caracterizada por la pérdida de los marcadores de maduración en las

áreas de colapso glomerular (sinaptopodina, podocalixina, GLEPP1 y CALLA) y

reexpresión de marcadores de inmadurez como PAX2 y citoqueratina. Los

podocitos inmaduros entran al ciclo celular, proliferando y expresando Ki67, sin

embargo los podocitos pierden la expresión de WT1, un factor de transcripción que

es normalmente expresado por los podocitos, iniciando en el desarrollo fetal y continuando en la vida adulta, la pérdida de la expresión indica desdiferenciación podocítica manifestando cambios fenotípicos funcionales. Significativamente los podocitos de glomérulos aparentemente normales, demuestran pérdida de sinaptopodina y WT1, sugiriendo una desdiferenciación y desregulación que precede al colapso glomerular¹².

La glomerulopatía colapsante genética.- Se han reportado familias con artritis o enfermedades neurológicas junto con GC, sin embargo los genes responsables no han sido identificados¹⁴⁻¹⁵. Recientemente se han observado mutaciones en el

gen COQ2 (parahidroxibenzoatopoliprenil transferasa), que codifica para la síntesis de ubiquinina se ha encontrado asociado a GC y otras formas de GEFS¹²⁻

¹⁶. Estos hallazgos sugieren que la disfunción mitocondrial puede resultar en pérdida de podocitos (GEFS) o proliferación podocitaria, la vía responsable sin embargo no es aun conocida¹².

Glomerulopatía colapsante reactiva.- Las manifestaciones morfológicas de hipertrofia podocitaria fue inicialmente descrita en asociación con infección por VIH y últimamente también fue reconocida en la GC idiopática. Ambas formas tienen alteración fenotípica de los podocitos¹⁸.

Se han encontrado mas factores etiológicos adicionales a la lista de posibles

causas de GC, incluyendo infecciones, medicamentos e isquemia aguda asociada

con microangiopatía trombótica. Los agentes infecciosos que se han encontrado como causales de GC son: Citomegalovirus, parvovirus B19, VIH, Filariosis, Leishmaniasis, micobacterium tuberculosis. Las enfermedades asociadas a GC son la enfermedad de Still del adulto, microangiopatía trombótica y mieloma múltiple. Los medicamentos asociados a GC son interferón alfa y pamidronato¹²⁻¹⁷.

Los mecanismos biológicos de estas asociaciones deberán de ser determinados; sin embargo varios mecanismos han sido sugeridos incluyendo el daño intrínseco

de los podocitos (expresión intracelular de genoma viral, desregulación del factor

de expresión de crecimiento vascular endotelial) o el daño extrínseco (

desregulación del sistema inmune, liberación de citoquinas de las células infectadas en la circulación o en el parénquima renal, isquemia y daño tóxico)^{12,19}.

Así pues como se ha comentado previamente en la GC ocurre una desdiferenciación de los podocitos en la que los marcadores de maduración podocitaria están perdidos y se adquieren marcadores de inmadurez y los podocitos adquieren la capacidad de proliferar. En la infección por VIH la expresión de la proteína nef específicamente por los podocitos en un modelo transgénico, es suficiente para causar este fenotipo y confirma la idea de que es una enfermedad podocitaria la GC^{20,21}

Los podocitos pueden asumir una morfología tanto de células epiteliales

viscerales como parietales y sugiere que la maduración del epitelio glomerular, como sucede con la maduración de muchas otras superficies epiteliales debe ser

considerado fundamental para el desarrollo continuo fenotípico y funcional²². Sin embargo este estudio efectuado por Bariety et al incrementa la posibilidad de que

la GC al igual que otras enfermedades glomerulares causadas por podocitopatías

puede incluir concurrente contribuciones de las células epiteliales residentes a lo largo de la superficie tanto visceral como parietal del espacio de Bowman²³.

Estudios recientes de hecho han demostrado que la alteración fenotípica de los podocitos no refleja simplemente una respuesta circunstancial al daño, pero que los podocitos en el GC pueden adquirir propiedades que extienden el daño glomerular, asumiendo propiedades parecidas a las de los macrófagos. Esta posibilidad es intrigante sobre todo por el reciente descubrimiento de factores de transcripción que gobiernan el desarrollo de los podocitos, que son también

importantes en el desarrollo de algunos tipos de macrófagos. MafB es un factor de

transcripción relacionado a el protooncogen C-maf; que es expresado en los progenitores podocíticos y es requerido para la formación apropiada de los

procesos podocíticos y la hendidura diafragmática²³. También se presenta una

fuerte inducción de MafB durante la diferenciación de monocitos a macrófagos y

la deficiencia de MafB en ratones ha dado como resultado podocitos y

macrófagos aberrantes en su diferenciación. Porque tanto los podocitos como los macrófagos tienen un factor de transcripción común, esto hace suponer que los podocitos pueden mostrar normalmente o patológicamente características funcionales con los macrófagos²³. Hay evidencias actuales de que los podocitos pueden tener un papel importante en la proliferación epitelial en el GC, esto se observo con anticuerpos inducidos contra las pseudosemilunas y glomerulonefritis crescenticas. Mientras la GC y la glomerulonefritis crescenticas son separadas por parámetros clínico-patológicos (pseudosemilunas con síndrome nefrotico contra verdaderas semilunar con manifestaciones nefriticas) la desregulación podocítica se ha encontrado en ambas lesiones. En nefritis lúpica clase IV y enfermedad antimembrana basal se ha encontrado que tanto las pseudosemilunas como las verdaderas semilunar tienen células que expresan proteínas podocitarias y el presentes en los glomérulos normales es probable que influyan en la patogénesis de la GC, la desregulación podocitaria similar a los macrófagos parece ser capaz de inducir proliferación en los glomérulos, redefiniendo nuestra noción de cómo los podocitos pueden inducir el daño. A pesar de estos avances la patogénesis de la GC permanece desconocida con muchas preguntas abiertas sobre la patogenia y futuras investigaciones deberán de aportar mayor información sobre la GC y la posibilidad de que sea una podocitopatía inflamatoria^{23,24}.tratamiento con anticuerpos dirigidos contra los antígenos expresados ectopicamente sobre los podocitos , causan colapso de los capilares glomerulares y formación de

pseudosemilunas en modelos animales. Estos estudios sugieren que tanto la glomerulopatía colapsante como las glomerulonefritis crescenticas tienen un mecanismo patogénico semejante y que representan un espectro de daño inflamatorio y proliferativo a lo largo de la superficie epitelial contigua del espacio de Bowman. Los podocitos parietales y aun células madre parecen estar

ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA GLOMERULOPATIA COLAPSANTE.

El creciente reconocimiento en los últimos 25 años de la GC como una causa importante de insuficiencia renal crónica estadio 5, ha sido por un incremento en ambas vías, tanto en la incidencia como en la detección. En una revisión retrospectiva se encontró que el primer caso de GC descrito en la literatura fue en

1979 en pacientes por supuesto VIH negativos. Sin embargo hay descripciones previas que se semejan a la GC, glomerulosclerosis segmental focal maligna y lesiones glomerulares con hiperplasia podocitaria y retracción de la MBG^{25,26}.

Después del inicio de la pandemia por VIH, hubo una expansión en el diagnóstico

de GC y se le denominó nefropatía asociada al VIH, que fue el término más

utilizado para denominar a los pacientes con GC VIH positivos²⁷. La GC idiopática

fue por primera vez publicada en 1986 en Ohio por Weiss, subsecuentemente se reportaron otros casos de GC en Norteamérica y Europa^{7,28}. La GC idiopática en pacientes VIH negativos fue reportada por Detwiller. De 16 pacientes, 12 fueron

negativos para VIH y el resto de los pacientes no tuvieron factores de riesgo para infección por el VIH o evidencia de SIDA en el seguimiento. 8-92% de los

glomérulos tuvieron lesiones colapsantes activas y el porcentaje de estas lesiones

correlaciono inversamente con el porcentaje de lesiones esclerosantes crónicas.

En base al espectro de manifestaciones patológicas, la apariencia morfológica de

GC parece ser una manifestación temprana que finalmente lleva a la formación de

cicatrices segmentarías discretas, típicas de la GEFS clásica¹⁰. Las biopsias de los 16 pacientes tuvieron diversos grados de atrofia tubular, fibrosis intersticial, e inflamación intersticial compuesta predominantemente por leucocitos

mononucleares. En contraste con los pacientes con nefropatía asociada al VIH,

en quienes las inclusiones tubuloreticulares se encuentran con mucha frecuencia

en las células endoteliales glomerulares cuando se estudian los especímenes

biopsiados por microscopía electrónica, únicamente un paciente de los 16

estudiados con GC tuvo inclusiones endoteliales tubuloreticulares^{10,23}.

ETIOLOGIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA GLOMERULOPATIA

COLAPSANTE.

Muchos de los casos de GC reportados son asociados a infección por el VIH y

otros casos mas son de origen idiopaticos.Sin embargo se han reportado causas

secundarias de GC en pacientes que reciben dosis altas de pamidronato para

tratar las lesiones osteolíticas y la hipercalcemia asociadas a mieloma múltiple o

cáncer de mama. En esta serie reportada por Markowitz, 7 pacientes fueron tratados con pamidronato por 15-48 meses antes de efectuar la biopsia renal y 5 de los 7 pacientes recibieron una dosis mayor de 90 mg/ mes por vía intravenosa.

Todos los pacientes desarrollaron insuficiencia renal con síndrome nefrótico, con una media de Crs de 3.6 mg/dl y la excreción de proteínas en orina de 24 horas fue de 12.4g. En 3 de 5 pacientes se suspendió el pamidronato y se estabilizó la función renal³⁰. Markowitz posteriormente reportó el caso de un paciente en el que

la proteinuria disminuyó después de suspender el pamidronato, pero cuando se reintrodujo este fármaco nuevamente se exacerbó la proteinuria³¹. Desde el reporte de los 7 pacientes por Markowitz, se han reportado otros 10 casos adicionales de GC asociada al pamidronato³¹. Además del pamidronato se han reportado casos de GC asociada al interferón alfa durante el tratamiento por infección del virus de hepatitis C¹².

Otras causas secundarias (o reactivas) de GC son las infecciones virales, como la infección por el parvovirus B19. En un estudio efectuado por

Tanawattanacharoen reportó una significativa alta prevalencia de DNA del parvovirus B19 usando PCR en pacientes con GEFS y glomerulopatía colapsante

comparado con pacientes con nefropatía membranosa y enfermedad de cambios

mínimos^{29,32}. En un segundo estudio por Moudgil y col. analizó las biopsias

renales de 23 pacientes con GC por parvovirus B19 usando PCR y comparo los resultados con biopsias de pacientes con GEFS clásica, nefropatía asociada al VIH y controles con otras enfermedades renales. El parvovirus B19 fue detectado

en 78.3% de especímenes con GC, fue significativamente mas que la detectada en las biopsias de los pacientes con nefropatía asociada al VIH (15.8%), GEFS (

22.2%) y los controles (25.9%), con una $P < 0.1$. Estos datos sugieren que la

infección de las células epiteliales renales por el parvovirus B19 puede ser un

factor etiológico de GC en pacientes susceptibles. La infección de las células

epiteliales tubulares y viscerales se ha documentado en pacientes con nefropatía

asociada a infección por VIH³³. Otros agentes infecciosos que se han asociados a

GC son por supuesto la infección por el VIH, citomegalovirus, leishmaniosis

visceral, filariosis, *Micobacterium tuberculosis*¹².

Otras enfermedades con las que se ha asociado la GC son la enfermedad de Still

del adulto, mieloma múltiple y microangiopatía trombótica¹². Recientemente fue

reportado un paciente en el que el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (

LES) fue hecho concomitantemente con el diagnóstico de glomerulopatía

colapsante. El paciente tenía 23 años de edad, de raza negra y debuto con

manifestaciones extrarrenales de LES, rápido deterioro de la función renal y un

síndrome nefrotico franco. Se descartaron infecciones virales agregadas en el paciente, entre ellas parvovirus B19 y síndrome de anticuerpos antifosfolipidico secundario. En la biopsia renal se encontraron los hallazgos clásicos de GC y en la inmunofluorecencia demostró únicamente la presencia de IgM y C3 granular en

el mesangio y asas capilares. El paciente no respondió a la terapia y requirió de terapia de sustitución de la función renal finalmente falleció subitamente³⁴. La

conclusión de los autores fue que existen hipótesis de agentes virales puedan ser

el gatillo que dispare la presencia de LES y este contexto es fundamentado en la presencia de inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales

glomerulares en pacientes con LES, que son muy parecidas a las inclusiones que

se han reportado en las infecciones virales asociadas a la GC (VIH y tratamiento

con interferón alfa). Estas inclusiones en los pacientes con LES, se les ha

denominado inclusiones lúpicas. Es posible que infecciones virales aun no

detectadas puedan inducir LES y GC en pacientes genéticamente susceptibles,

sin embargo son necesarios mas estudios para corroborar esta hipótesis. Este es

el primer caso reportado en la literatura de LES asociado a GC³⁴.

Desde la descripción de Detwiller en 1994 se estableció que la GC era una

enfermedad distinta de la GEFS idiopática, con predominio en la raza negra, los

pacientes habitualmente presentaban proteinuria masiva y una inusual rápida

progresión a insuficiencia renal. Así en las series reportadas de GC desde Weiss

en 1986 hasta Grcevska en 1999, se ha encontrado un franco predominio en la raza negra (excepto el reporte de Grcevska en donde se encontró % de raza entre sus pacientes). En 2 series reportadas, el porcentaje de GC idiopática encontrado en biopsias renales de nativos fue de 1.8-1.9%. Sin embargo la frecuencia en series mas recientes se ha incrementado notablemente como se ha referido previamente, incluso llega a ser de 24% en un reporte de 1990-1993 por la Universidad de Columbia. Este incremento en la frecuencia de GC idiopática en las biopsias renales se cree que se debe a un cambio en la exposición a ciertas infecciones, agentes farmacológicos y otros factores ambientales^{29,35}. Haas de la universidad de Chicago hizo un análisis retrospectivo de sus biopsias de GEFS, su primer caso de GC fue identificado después de 1980 y durante 1980-1993 la GC fue responsable del 5.3% de los casos de GEFS idiopática, sin embargo en otro estudio del mismo centro de 1995-1997 identifico a la GC en 9% de los pacientes con GEFS²⁹.

La edad promedio de los pacientes con diagnostico de GC idiopática oscila entre los 30- 40 años, pero tiene un amplio rango, desde los 1.5 anos hasta los 82 años; en muchos estudios se ha reportado cierta predominio en el sexo masculino, sin embargo en otros estudios se ha encontrado mas frecuente la GC en el sexo femenino.

Las manifestaciones clínicas de la GC son similares a las de GEFS idiopática,

pero mas severas. Mas del 80% de los pacientes con GC presentan proteinuria en

rangos nefroticos y mayor incidencia de síndrome nefrotico (91% contra 60%, $P <$

0.25) y con proteinuria intensa (promedio 13.2g/d, contra 4.6g/d, $P < 0.5$) en

pacientes con GC comparados con GEFS. Otras manifestaciones del síndrome

nefrotico son frecuentes, como son la hipoalbuminemia (promedio 1.6-2.4 g/dl),

hipercolesterolemia (promedio 316-404 mg/dl) y edema (74-100%), pero ninguna

de estas manifestaciones son significativamente diferentes de los pacientes con

GEFS clásica. Además los pacientes con GC se presentan con mayor grado de

disfunción renal que los pacientes con GEFS clasica²⁹.

En un estudio multicentrico retrospectivo en México se encontró una prevalencia

de GC de 15% entre las biopsias renales diagnosticadas como esclerosis focal y

segmentaria de 1985-1995. En esta serie los pacientes presentaron fiebre en el

55%, artralgias 22%, erupciones cutáneas en el 15%. Los pacientes con GC al

inicio de la enfermedad refieren síntomas de una infección como son: malestar

general, fiebre, adenomegalias y perdida de peso que preceden a las

manifestaciones renales por algunas semanas. Sin embargo en esta serie

mexicana al igual que en otras series el síndrome nefrotico es el signo clínico mas

constante, se encontró en el 100% de los pacientes, edema periférico en el 70% e

hipertensión arterial en el 59% y como se ha comentado previamente es frecuente

que los pacientes presenten datos de insuficiencia renal al momento del

diagnostico. La velocidad de progresión a insuficiencia renal Terminal en la GC varia de 2 - 15 meses en promedio en diferentes series²⁸. Wiederkehr y cols reportaron el caso de un paciente con GC que debuto con fiebre, insuficiencia renal aguda ,proteinuria masiva y edema agudo de pulmón no cardiogènico (todas las causas de edema pulmonar agudo no cardiogènico fueron descartadas);

posteriormente remitieron las manifestaciones pulmonares del paciente, pero desde el punto de vista renal progreso a enfermedad renal crónica estadio 5. La conclusión de los autores fue que se debe de considerar a la GC en el diagnostico diferencial de cualquier paciente que se presente con insuficiencia renal y manifestaciones sistémicas, como edema pulmonar no cardiogenico³⁶ .

Este es el único reporte de afección pulmonar en pacientes con GC en la literatura médica. En 1998 fue publicado por Ávila- Casado y Cols un modelo de daño renal en ratas mediante la inyección de factores circulantes de pacientes con GC³⁷. Como parte del estudio histopatológico del modelo de ratas con GC se

decidió analizar otros órganos en busca de descubrir la participación de la GC en

órganos extrarrenales. Se tomo suero de 10 pacientes que cumplieron criterios para GC y el suero de pacientes sanos del banco de sangre. Se hicieron 2 grupos. Las ratas del grupo 1 recibieron suero de pacientes con GC y el grupo 2 suero de las personas sanas. El grupo 1 presento incremento en los valores de proteinuria y cambios histopatológicos glomerulares mientras que el grupo 2 (

control) se mantuvo sin cambios en los valores de proteinuria e histopatológicos glomerulares. En el estudio histopatológico de los pulmones se encontraron infiltrados inflamatorios mononucleares en parches en todas las ratas que habían

recibido suero de los pacientes con GC (grupo 1) y el infiltrado inflamatorio estuvo integrado exclusivamente por linfocitos y el infiltrado linfoide en las ratas del grupo 2³⁷. característicamente se encontraron en la periferia de los vasos, en otros cerca de la pleura y en otro grupo mas las células linfoides afectaron los bronquiolos. Característicamente no se encontró

Los cambios pulmonares encontrados en este modelo semejan o recuerdan a las

lesiones linfoides pulmonares no neoplásicas que se han reportado en enfermedades autoinmunes. Estos hallazgos histopatológicos hacen pensar en la

hipótesis de que los factores circulantes que afectan las células epiteliales viscerales inducen proliferación del tejido linfoide en los pulmones. Hasta el momento actual no existe información acerca de la participación pulmonar en la GC, esto puede ser porque los síntomas respiratorios son atribuidos a la insuficiencia renal y sus consecuencias fisiopatologicas como la consecuente congestión pulmonar³⁷.

En humanos existen reportes de nódulos linfoides en pulmones, inclusive en pacientes sanos, en un estudio de necropsias, estos se encontraron en el 18% de

los pacientes, sin embargo la mayor información sobre los nódulos linfoides

pulmonares es en pacientes con linfomas, en quienes se debe de descartar un linfoma cuando se observan los nódulos linfoides³⁸.

En cuanto al tratamiento de la GC, no existe un tratamiento basado en evidencias

y las estrategias actuales de tratamiento derivan de la idea de que la GC puede ser tratada por analogía a otras enfermedades renales. Las recomendaciones

terapéuticas en la GC son reportes anecdóticos, de análisis retrospectivos e inclusive opiniones de expertos. Con estos tratamientos el porcentaje de

pacientes con remisión completa fue de 9.6% y remisión parcial del 15.2%. En los

pacientes con GC e infección por VIH, la terapia HAART puede enlentece la

progresión de la nefropatía en un 38%¹⁹

TABLE 4. Renal outcomes after treatment of CG in HIV-negative patients

No. Treated in Cohort	Modality of Treatment	Renal Outcome	R
35 of 43	26 received steroids	None remitted	
	6 received cyclophosphamide	1 partially remitted	
	3 received cyclosporin	1 fully remitted, 1 partially remitted	
2 of 6	All received steroids	None remitted	
37 of 42	23 received steroids	2 fully remitted, 7 partially remitted	
	6 received 'cytotoxic therapy'	None remitted	
	3 received cyclosporin	None remitted	
15 of 16	7 received steroids	None remitted	
	8 received steroids and cyclophosphamide	None remitted	
5 of 16	4 received steroids	1 fully remitted	
	1 received steroids and cyclophosphamide	None remitted	
25 of 40	All received steroids ^a	6 fully remitted, 10 partially remitted	
6 of 6	6 received steroids	None remitted	
	2 received cyclosporine after steroid failure	All fully remitted	

^aSix patients also received cyclophosphamide or cyclosporine, but no subgroup analysis was reported.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La glomerulopatía colapsante es una enfermedad sistémica.

JUSTIFICACIÓN.

Actualmente no existe evidencia de daño pulmonar producido por la propia glomerulopatía colapsante y los síntomas respiratorios cuando se presentan son atribuidos exclusivamente a la insuficiencia renal y sus consecuencias fisiopatológicas, como la sobrecarga de líquidos y congestión pulmonar. Las lesiones linfoides pulmonares descritas en un modelo animal de glomerulopatía colapsante por la Dra. Ávila- Casado³⁹ se parecen a las lesiones linfoides descritas en enfermedades autoinmunes.

En pacientes con GC no se han descrito lesiones pulmonares linfoides y el encontrar este tipo de lesiones puede ser el primer escalón para considerar a la glomerulopatía colapsante como una enfermedad sistémica.

OBJETIVO.

Investigar la presencia de lesiones linfoides pulmonares en una revisión de necropsias de pacientes con glomerulopatía colapsante

HIPÓTESIS. La glomerulopatía colapsante ¿es una enfermedad sistémica?

DISEÑO.

Estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo.

MATERIALES Y MÉTODO.

El universo de estudio . De una revisión de 4350 autopsias efectuadas en el Hospital General de México se tomaron los casos de pacientes fallecidos con diagnostico de riñón terminal (glomerulosclerosis avanzada).

Tamaño de la muestra.- El cálculo de la muestra se hizo en base a la frecuencia de insuficiencia renal crónica en material de autopsia, muestreo consecutivo no probabilístico. El tamaño de la muestra fue de 51.

Criterios de Exclusión:

- a).- Edad > de 40 anos
- b).- Enfermedades sistémicas
- c).- Neoplasias malignas o linfomas
- d).- No Infección por VIH.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

De las 51 autopsias revisadas con diagnóstico de glomerulosclerosis avanzada hecho por un patólogo general, se trataron de reclasificar por un nefropatólogo.

Se encontraron 9 casos de glomerulopatía colapsante, en 3 casos se encontraron

lesiones linfoides pulmonares. Una lesión linfóide fue nodular y las otras 2 fueron difusas. El infiltrado mononuclear fue integrado exclusivamente por linfocitos. Se observaron linfocitos irregulares rodeando a los vasos pulmonares, en algunas áreas estas lesiones se extendieron hasta la pleura. En un caso las células linfoides afectaron los bronquiolos.

Infiltrado periarteriolar constituido por células linfoides (figura A)

Infiltrado linfóide que se extiende a la pleura visceral (figura B)

Infiltrado linfóide rodeando a un pequeño bronquiolo y a un vaso pulmonar (figura C)

FIGURA A

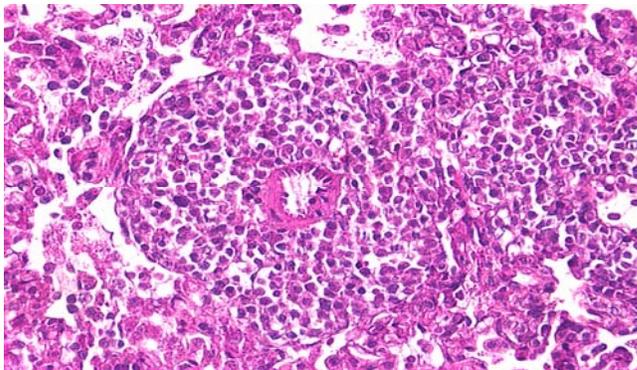


FIGURA B

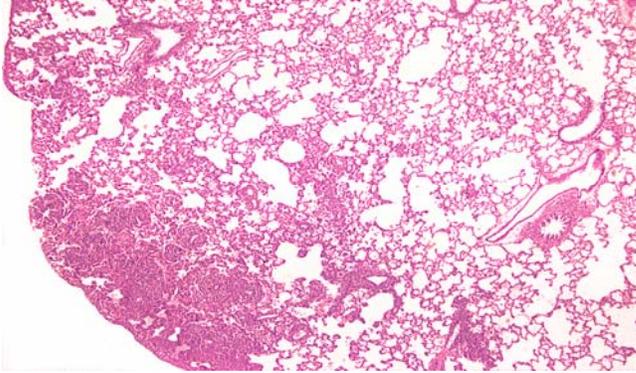
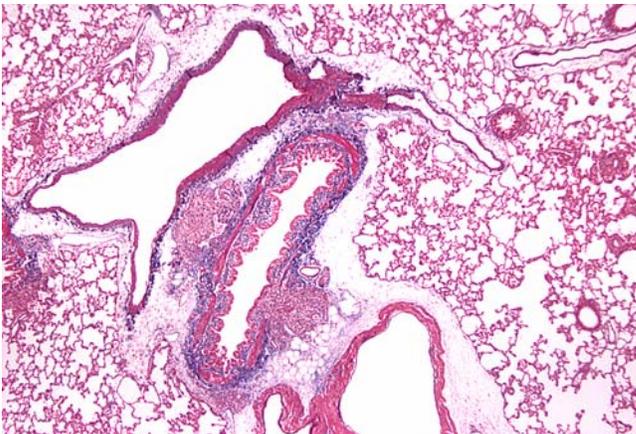


FIGURA C



Se encontraron 16 casos de glomerulosclerosis focal y segmentaria de otras variedades y en estas no se encontraron las lesiones linfoides pulmonares. Los hallazgos pulmonares en estos casos fueron:

- 1.- Neumonía
- 2.- Neumonitis urémica
- 3.- Daño alveolar difuso
- 4.- Sin alteraciones

Los otros 26 casos de glomerulosclerosis avanzada correspondieron:

- 1.- Nefropatía membranosa
- 2.- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- 3.- Glomerulonefritis postinfecciosa
- 4.- Nefropatía por uratos
- 5.- Nefrosclerosis nodular no diabética

DISCUSION

Los pacientes con glomerulopatía colapsante al inicio de su enfermedad refieren síntomas de una enfermedad sistémica, fiebre, astenia, adinamia, adenomegalias

pérdida de peso, artralgias, estas manifestaciones preceden a las manifestaciones

renales por algunas semanas²⁸. Además el hallazgo de los factores circulantes que

causan daño podocitario en pacientes con GC y la inoculación de suero de estos

pacientes a las ratas, con el consiguiente desarrollo de proteinuria masiva y deterioro

tienen recidiva de GC hacen suponer que la GC es una enfermedad sistémica^{37,28}.

Sin embargo las manifestaciones sistémicas cuando se presentan en la GC son

atribuidas por la misma insuficiencia renal y su fisiopatología.

Recientemente se reporto el caso de un paciente con GC que desarrollo edema

pulmonar no cardiogénico sin una etiología clara. Este es el primer reporte en el que

se trata de explicar las manifestaciones pulmonares en la GC por una vía diferente a

la congestión pulmonar³⁶.

La patogénesis de la GC es parcialmente conocida, estudios en humanos y animales

sugieren que hay una desregulación fenotípica en los podocitos y es posible que una

infección viral pueda contribuir a esta desregulación³⁴. Los genes virales pueden ser

capaces de producir GC, como es el caso de la infección por VIH, Parvovirus B19,

citomegalovirus³⁴. Por otro lado algunas enfermedades autoinmunes (en las que se ha

documentado la presencia de lesiones linfoides pulmonares), como el Lupus

Eritematoso Sistémico se ha propuesto que las infecciones virales pueden ser el

desencadenante de esta patología^{38,34}. La descripción de lesiones linfoides

pulmonares por la Dra. Ávila- Casado en un modelo animal de GC sugiere que las

manifestaciones respiratorias encontradas en los pacientes con GC no únicamente

deben de atribuirse a la sobrecarga de líquidos. Sin embargo las lesiones linfoides

pulmonares no han sido descritas en humanos con GC. En este estudio

retrospectivo, se encontraron 9 casos de GC, en 3 se encontraron la lesiones linfoides

pulmonares y estas lesiones no se encontraron en las otras variedades de GEFS.

Estos hallazgos sugieren que en la GC al igual que el daño podocitario puede haber

un compromiso pulmonar que no es explicable únicamente por la sobrecarga de líquidos y debemos de considerar a la GC como una enfermedad sistémica .

Sin embargo se requiere mas información clínica , con especial énfasis en los síntomas respiratorios de los pacientes con GC para tratar de definir el rol de estas

lesiones linfoides pulmonares en los pacientes con GC.

CONCLUSION

Las lesiones pulmonares linfoides descritas en un modelo animal de GC y el

hecho de que estas mismas lesiones se han encontrado en algunas

enfermedades autoinmunes hacen suponer que la CG puede ser una enfermedad

inflamatoria y sistémica; las manifestaciones respiratorias no se deben de atribuir

únicamente a la insuficiencia renal y sobrecarga de líquidos³⁹. Sin embargo estos

hallazgos pulmonares no se han descrito en humanos con GC. En este estudio se

analizaron retrospectivamente 51 pacientes con diagnóstico de esclerosis

avanzada, de este grupo 9 casos correspondieron a glomerulosclerosis variedad

colapsante y otros 16 casos a otras variedades de GEFS. El encontrar las

lesiones linfoides pulmonares en 3 de los 9 casos de GC y en ninguna de las

otras variedades de GEFS, confirma los hallazgos de la Dra. Àvila- Casado en un

modelo animal de GC.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Chun MJ, Korbert SM: FSGS in nephrotic adults: Presentation, prognosis and response to therapy of the histologic variants. *JASN* 2004;15: 2169- 2177
- 2.- John Feehally, Richard J Johnson. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd edition. Elsevier, 2007, 217-230
- 3.- Rorbet SM, Genchi RM: The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *AJKD* 27: 647-651, 1996
- 4.- Valeri A, Barisoni L, Appel GB et al: Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study. *Kidney Int* 50: 1734-46, 1996
- 5.- D Agati VD, Fogo AB: Pathologica classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. *AJKD* 2004;43, 368-82
- 6.- D Agati VD: Patological classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Seminars in nephrology*;23, 2003:117-134
- 7.- Robert W. Schrier; *Diseases of the Kidney Urinary Tract*, Eighth Edition, LWW, 2006, Chap 64
- 8.- Weiss MA; Nephrotic Syndrome Progressive Irreversible renal failure, and glomerular "collapse". A new clinico-pathologic entity?, *AJKD*, 7: 20-28, 1986.
- 9.- Bariety J : Post-transplantation relapse of FSGS is characterized by glomerular epithelial cell transdifferentiation. *JASN*, 12: 261-74, 2001
- 10.- Detwiler RK: Collapsing glomerulopathy: A clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis, *Kidney Int*; 45, 1416-1424, 1994.
11. Markowitz GS, Schwimmer JA: C1q nephropathy: A variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003;64: 1232-1240
- 12.- Laura Barisoni, H. William Schnaper, *Clin J Am Soc Nephrol* 2:529-42, 2007
- 13.- Schoeneman MJ, Bennett B: The natural history of focal segmental glomerulosclerosis with and without mesangial hypercellularity in children. *Clin Nephrol* 1978;9, 45-54
- 14.- Avila- Casado MC, Vargas- Alarcon G, Soto ME, Herrera- Acosta J: A familial collapsing glomerulopathy. Clinical, pathological and immunogenetic features. *Kidney int* 63: 233-39, 2003
- 15.- Badhwar A, Berkovic SF; Action myoclonus renal failure síndrome: Characterization of unique cerebro-renal disorder *Brain* 127: 2173-2182, 2004
- 16.- Quinzii C; A mutation in para-hydroxybenzoate polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet*, 78: 345-49, 2006
- 17.- Dijkman H, The parietal cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 68, 156272, 2005
- 18.- Barisoni L, Kriz W: The Dysregulated podocyte phenotype: A novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV- associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:51-61, 1999.
- 19.- Albaumim, Soos TJ: Collapsing glomerulopathy. *JASN*, 17:2854-63, 2006
- 20.- RC Wiggins, *Kidney Int.* (2007), 71, 1205-1214
- 21.- Pardo V, Aldama M, *Annals of internal medicine*, 1984, 101:429-434
- 22.- Bariety J, et al: Parietal podocytes in normal human glomeruli. *JASN* 2006, 17:2770-2780

- 23.- L. Barisoni, P.J Nelson, Curr Opin Nephrol Hypertens 16:192-195,2007
- 24.- Alein Meyrier, Nature Clinical Practice Nephrology,2005,Vol 1, N1,44-54
- 25.-Velosa JA; Focal sclerosing glomerulonephropathy: A clinico-pathologic study. Mayo Clin Proc 50:121-133,1975
- 26.- Brown CB, Cameron JS: Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function (" malignant FSGS"), Clin Nephrol 10:51-61,1978
- 27.- Weiner NJ; The HIV associated renal diseases: Current insight into pathogenesis and treatment. Kidney int 63: 1618-31,2003
- 28.- Avila-Casado, M.C: Glomerulopatía colapsante: Una nueva entidad asociada a síndrome nefrótico e insuficiencia renal Terminal; Rev Invest Clin 1999;51 (6):367-373
- 29.- Schwimmer JA, Glen S. Collapsing glomerulopathy, Seminars in Nephrology, Vol 23,N2, 2003, 209-218
- 30- Markowitz GS: Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high- dose pamidronate, JASN 12; 1164-1172,2001
- 31.- Markowitz GS; Nephrotic syndrome after treatment with pamidronate, AJKD,39:1118-1122, 2002
- 32.- Moudgil A: Parvovirus B19 infection- related complications in renal transplant recipients: Treatment with intravenous immunoglobulin. Transplantation, 64:1847-1850,1997
- 33.- Moudgil A: Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. Kidney int 59: 2126-2133,2001
- 34.- LPJ Marques, GGLC Pacheco: Can systemic Lupus erythematosus be the cause of collapsing glomerulopathy, LUPUS (2005), 14, 853-855
- 35.- Grcevska La: Collapsing Glomerulopathy: Clinical Characteristics and follow-up, AJKD, Vol 33, N 4, 1999, 652-657
- 36.- Wiederkehr MR, AJKD (2002);40, N3, Pag E10
- 37.-Avila- Casado M.C, Lafragua- Contreras B; IV Injection of serum from patients with collapsing glomerulopathy causes proteinuria in the rat. J. Am Soc Nephrol,9, 83A.
- 38.- Thvis WD: Non neoplastic pulmonary lymphoid lesions. Thorax 2001; 56: 964-971
- 39.- Avila- Casado M.C et al.: Pulmonary lymphoid lesions in an experimental model of collapsing glomerulopathy in rats, Hist Histopathol. 2004;19: 771-775